

Wolfgang Frieling

**ÄTHANOLEINWIRKUNG AUF DEN SEROTONINGEHALT
VON THROMBOZYTEN**

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552206_0032

Aus der Psychiatrischen und Nervenlinik
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
Abteilung: Klinik für Neurologie
(Prof.Dr.G.G. Brune)

Äthanolwirkung auf den Serotonin-
gehalt von Thrombozyten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Fachbereiche
5 Vorklinische und Theoretische Medizin und
6 Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Wolfgang Frieling
aus Münster
1980



Dekan:

Prof. Dr. Themann

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Brune

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Tölle

Aus der Psychiatrischen und Nervenklinik, Abteilung Klinik
für Neurologie, der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Z u s a m m e n f a s s u n g

Frieling, Wolfgang

ÄTHANOLEINWIRKUNG AUF DEN SEROTONINGEHALT VON THROMBOZYTEN
Für die Auslösung einer Migräneattacke wird von verschiedenen Autoren eine Störung der Serotoninregulation postuliert, die sich in Form eines Konzentrationsabfalls im Plasma ausdrückt. Ein häufiger Triggerfaktor eines Migräneanfalls ist Alkohol. Seinerseits sind ebenfalls vielfältige Konnexe zum Serotoninstoffwechsel nachweisbar. Daher untersuchten wir die Frage, ob etwa schon bei gesunden Personen kurzzeitiger Alkoholkonsum zu einer Beeinträchtigung der Serotoninregulation führt.

An 21 vermutlich gesunde Probanden beiderlei Geschlechts wurde in Form von Getränken Alkohol verabreicht (0,8-2,6 g/kg Körpergewicht). Während der Testdauer von sechs Stunden wurden drei Blutentnahmen um 18.00, 21.00 und um 24.00 Uhr aus den Unterarmvenen entnommen, eine vierte am nächsten Morgen. In allen Proben wurde der Plasma-Serotonin-gehalt und der Blut-Alkoholgehalt bestimmt.

Als wesentlichstes Ergebnis unserer Untersuchung ergab sich drei Stunden nach Versuchsbeginn ein statistisch signifikanter Konzentrationsabfall des Serotonin ($2p < 0,05$). Nach weiteren drei Stunden hatte sich die Konzentration wieder auf normale Werte gehoben. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Alkohol und Serotonin besteht nicht, wie durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten gezeigt wurde. Durch Vergleich mit der Literatur konnte für den Konzentrationsabfall eine Schwankung im Rahmen der normalen circadianen Rhythmik ausgeschlossen werden. Das Ausmaß des Abfalls bewegt sich in der Größenordnung wie der, der bei Migräneattacken beobachtet wird. Abschließend wird in Bezug auf weitere Forschung die Möglichkeit pathologisch geschwächter Kontrollmechanismen bei der Alkohol-getriggerten Migräne im Vergleich zu den hier erhobenen Befunden diskutiert.

Tag der Promotion: 13.5.1980

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Plasma-Serotonin und Migräne.....	1
1.2.	Plasma-Serotonin und Alkohol.....	3
2.	Material und Methode.....	5
2.1.	Material.....	5
2.2.	Methode.....	5
2.2.1.	Serotoninbestimmung.....	8
2.2.2.	Alkoholbestimmung.....	9
3.	Ergebnisse und Diskussion.....	10
3.1.	Ergebnisse.....	10
3.2.	Diskussion.....	26
3.2.1.	Das Ausmaß der Serotonin- schwankung.....	26
3.2.2.	Relation der Serotoninschwankung zum Blut-Alkoholgehalt.....	33
3.2.3.	Die Serotoninspiegelschwankung als Regulationsstörung.....	39
4.	Zusammenfassung.....	49
5.	Literaturverzeichnis.....	52
	Anhang.....	

1. Einleitung

Eine Beeinflussung serotoninerger Mechanismen durch Äthanol wird in der Literatur schon seit geraumer Zeit diskutiert (11,6,31). Die Fragestellung bezieht sich dabei teils auf das Bild des chronischen Alkoholismus (31,19,14), teils auf das der akuten Alkoholintoxikation (23,8,31). Alkohol ist andererseits aber auch einer der Triggerfaktoren, die bei gewissen Menschen eine Migräneattacke auslösen können. Auch für dieses Krankheitsbild wird in einer Vielzahl von Arbeiten eine serotoninerge Beteiligung, wenn nicht sogar Verursachung diskutiert (5,17,29,2).

1.1. Plasma-Serotonin und Migräne

Anthony, Hinterberger und Lance zeigen in einer Arbeit (1), daß eine starke Korrelation zwischen den Stadien einer Migräneattacke und dem Zeitprofil der Plasma-Serotoninkonzentration des betreffenden Patienten besteht, die über das zufällige Zusammentreffen hinaus vielleicht ein Schlaglicht auf pathogenetische Zusammenhänge der Migräne gestattet. Bild 1 gibt die Zeitprofile des Plasma-Serotonin wieder, wie sie von den obigen Autoren an 15 Patienten gefunden wurden. Die leichte Erhöhung des totalen Plasma-Serotonin 24 Stunden vor Beginn des Kopfschmerzes wird von Anthony et al. als "wahrscheinlich nicht signifikant" bezeichnet (1). Dagegen fand sich für den Abfall des Serotonin im "early headache"-Stadium eine hohe Signifikanz ($p=0,001$). Der Serotoninspiegel erholte sich erst nach Ende der Attacke wieder zu normalen Werten. In dieser Untersuchung

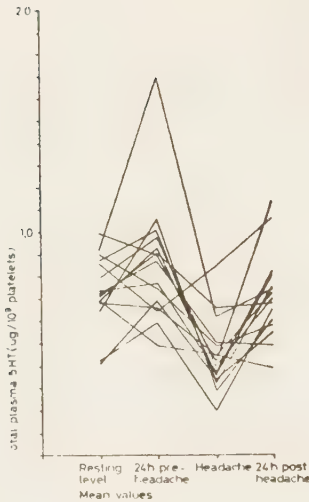


Bild 1

Nach Anthony, Hinterberger und Lance (1). Zeitprofile der Plasma-Serotoninkonzentration von 15 Migränepatienten vor, während und nach einer Attacke.

wurde der Verlauf des totalen Plasma-Serotonin untersucht. 1976 konnte Somerville den signifikanten Abfall des Serotonin ebenfalls für das freie, nicht thrombozytengespeicherte Serotonin nachweisen (29). Dieser Befund stützt die These von Anthony, Hinterberger und Lance, nach der ein Abfall des vasokonstriktiv wirkenden Serotonin die typischen Migränesymptome hervorruft.

Nun haben viele der an Migräne leidenden Patienten des öfteren nach dem Genuß von Alkohol (13), - insbesondere als Rotwein (25) - eine Attacke zu erdulden. Manche Patienten berichten sogar, daß es schon nach dem Genuß von nur einem Glase zu einem Migräneanfall komme. In diesem Kontext stellt sich die Frage, ob die Wirkung des Äthanol als Triggerfaktor vielleicht in einer Beein-

flussung der Thrombozyten liegt, welche die Hauptspeicher des Serotonin in der Peripherie sind. Hierzu sind uns bisher keine Untersuchungen aus der Literatur bekannt. Dies ist wohl aus der Schwierigkeit zu verstehen, solcher Art vorbelastete Migränepatienten mit Alkohol zu konfrontieren. Daher wandten wir uns als Pilotstudie für spätere Projekte der Untersuchung gesunder Probanden zu. Denn bisher war es nicht bekannt, ob eine kurzzeitige, rasche Äthanolapplikation etwa schon hier eine Wirkung auf den Serotoninmetabolismus ausübt, z.B. durch Mediation der Thrombozyten. Dies wäre aber für die weitere Untersuchung der Migräne durchaus von Interesse.

1.2. Plasma-Serotonin und Alkohol

Versuche in dieser Richtung sind von Kollár und Kohút unternommen worden (16). Sie bestimmten den Serotonin-Blutspiegel von 11 Probanden dreißig und sechzig Minuten nach Verabreichung von 1g Äthanol auf ein Kilogramm Körpergewicht. Aber keine wesentlichen Veränderungen waren feststellbar; anders dagegen bei der Verabreichung von 2g C_2H_5OH/kg Körpergewicht an Hunde. Hier wurde nach vier Stunden eine signifikante Abnahme der Serotoninkonzentration gefunden. Nach weiteren zwanzig Stunden aber hatte der Serotoninspiegel wieder die anfängliche Höhe erreicht, teilweise sogar überschritten.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in den Versuchen von Kollár und Kohút werfen zwei Fragen auf:

a) Die an die menschlichen Probanden applizierte Äthanolmenge war mit $1g\ C_2H_5OH/kg$ Körpergewicht deutlich niedriger als die an Hunde applizierte Menge; war sie zu niedrig?

b) In den Versuchen an Hunden wurde eine signifikante Erniedrigung nach vier Stunden festgestellt. War in den Versuchen mit menschlichen Probanden die Meßperiode von nur einer Stunde zu kurz gewählt?

Die Angabe der applizierten Äthanolmenge in g/kg Körpergewicht ist in dieser Form wohl nicht relevant. Eine engere Korrelation besteht zwischen der zu diesem Zeitpunkt gerade wirksamen Blut-Alkoholkonzentration und dem Plasma-Serotoninspiegel. Zwar geben Kollár und Kohút auch die Blut-Alkoholspiegel zu ihren Meßzeitpunkten an. Es ist aber vorstellbar, daß eine intensivere Auswertung der Plasma-Serotoninspiegelschwankungen unter Hinblick auf den Blut-Alkoholgehalt einen höheren Grad an Information bietet.

Aus der geschilderten Problematik ergeben sich die zwei Fragestellungen dieser Arbeit:

- Reagiert der Plasma-Serotoninspiegel vermutlich gesunder Personen auf Äthanolkonsum?
- Zeigen mögliche Spiegelschwankungen solcher Art Abhängigkeiten vom Blut-Alkoholgehalt?

2. Material und Methode

2.1. Material

Für unsere Versuche standen zwei Probandengruppen zur Verfügung, die auf Befragung, insbesondere nach Kopfschmerz, keinerlei pathologische Vorbelastung zu erkennen gaben. Bei der ersten Gruppe handelte es sich um 12 Studenten im Alter zwischen zwanzig und dreißig Jahren, unter ihnen drei Frauen; ein männlicher Proband dieser Gruppe blieb der letzten Blutentnahme vierzehn Stunden nach Versuchsbeginn fern. Bei der zweiten Gruppe handelte es sich um 9, nach Befragung gesunden Soldaten einer Sanitätskompanie der Bundeswehr im Alter zwischen zwanzig und vierzig Jahren.

2.2. Methode

Unser Versuch wurde in die Abendstunden zwischen 18.00 Uhr und 24.00 Uhr gelegt. Untersuchungen über einen circadianen Rhythmus des Plasma-Serotonin zeigen, daß während dieser Stunden allenfalls mit einem leichten Anstieg des Serotoninspiegels zu rechnen ist (26). Während der Mittagsstunden tritt dagegen ein physiologischer Abfall der Serotoninkonzentration bis zu 40 Prozent des Ausgangswertes auf (Sauerbier und v. Mayersbach, 26). Siehe Bild 2.

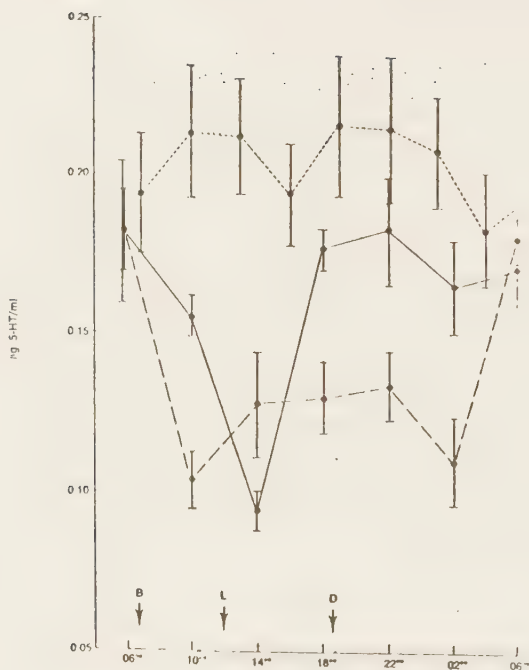


Bild 2

Nach Sauerbier und v. Mayersbach (26).
 Circadianer Rhythmus des Serotoninsoiegels im
 menschlichen Blut.

- : Verlauf, gemessen anhand der Blutentnahme an einer Person.
- - - : Verlauf, gemessen anhand der Blutentnahme an verschiedenen Personen, zu verschiedenen Zeiten entnommen.
-: Verlauf, gemessen in einer Referenzarbeit von Kanabrocki et al. (15).

Individuell unterschiedliches Verhalten im circadianen Rhythmus konnte in unseren Versuchen keine Berücksichtigung finden, da dieses eine Probeentnahme über weit längere Zeiträume vorausgesetzt hätte.

Alle Probanden hatten nach einer ersten Blutentnahme zwischen 18.00 Uhr und 24.00 Uhr freien Zugang zu Alkohol in Form von Bier, Wein und Korn. Andere Nahrungsmittel waren während der ersten vier Stunden des Versuches nicht zugelassen. In den letzten zwei Stunden wurden dann wenige belegte Brote gereicht.

Nach zwei Blutzwischenentnahmen, nach drei Stunden (21.00 Uhr) bzw. sechs Stunden (24.00 Uhr) nach Versuchsbeginn, wurde der Versuch beendet und alle Probanden erst wieder zu einer vierten Blutentnahme am nächsten Morgen um 8.00 Uhr einbestellt.

Die während des Versuches eingenommenen Getränke wurden aufgelistet und hinsichtlich ihres Alkoholgehaltes ausgewertet. Der vom Probanden zu sich genommene Alkohol wurde anschließend in g/kg Körpergewicht errechnet.

Alle Blutproben wurden aus Unterarmvenen entnommen. Dies scheint im Widerspruch zu stehen zu dem von Anthony, Hinterberger und Lance postulierten Angriffsort der Migräne, den extrakraniellen Arteriolen und Kapillaren (1,17). Wie Somerville zeigen konnte, kommt es aber nicht nur zu einem Plasma-Serotoninabfall im Blut der Vena jugularis, sondern gleichzeitig und gleichstark auch im Blut der Unterarmvenen (29).

Wie in derselben Arbeit demonstriert wird, kommt es bei der Migräne zu einem Abfall sowohl des thrombozytengespeicherten wie auch des freien Serotonin. Weiterhin steht das freie Serotonin im Plasma zum thrombozytengespeicherten etwa in einem Verhältnis von 1:7 (ungefähr 20 ng /ml Plasma zu ca. 150 ng in 3×10^8 Thrombozyten) (29). In unseren nachfolgenden Serotoninbestimmungen wurde aus diesem Grunde nur das thrombozytengespeicherte Serotonin bestimmt.

Sämtliche Blutproben wurden hinsichtlich ihres Serotoningehaltes bzw. ihres Äthanolgehaltes wie folgt untersucht:

2.2.1. Serotoninbestimmung

modifiziert nach Weissbach und Redfield (34)

Pipette, Gefäße etc. aus Polyäthylen.

10ml Citratblut (1:9) werden bei 5° C ca 20 Minuten bei 800 U/min zentrifugiert. 1ml des thrombozytenreichen Plasma wird abgehebert und erneut bei 5° C und 1800 U/min 20 Minuten zentrifugiert. Der Rest wird zum Zweck der späteren Äthanolbestimmung tiefgefroren. Das überstehende thrombozytenarme Plasma wird abgegossen. Die Thrombozyten werden mit 10 ml physiologischer NaCl-Lösung gewaschen und erneut bei 2000 U/min ca. 5 - 10 Minuten zentrifugiert. Nach Dekantieren der Waschflüssigkeit wird die Probe mit 1,5 ml einer 0,02 n HCl-Lösung versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur belassen. 1 ml dieser Lösung wird in einem Zentrifugenröhrchen mit 2 ml H₂O dest. versetzt, dann 0,2 ml einer zehnprozentigen ZnSO₄-Lösung hinzugefügt. Nach ca. 2 Minuten werden 0,1 ml einer 1 n NaOH-Lösung zugegeben, gemischt und bei maximaler Umdrehungszahl zentrifugiert. Innerhalb von 15 Minuten wird der Überstand in einer Quarzküvette fluorimetrisch gegen einen Leerwert und eine Standardprobe bestimmt.

Standard: Stocklösung : 9,203 mg Serotonin-Kreatinin-Sulfat- H_2O = 2000 ng Serotonin ad 2,0 l 0,02 n HCl auflösen.

Arbeitslösung: 25 ml der Stocklösung werden in einen 250 ml Meßkolben gegeben, 4,6 ml 1 n HCl hinzugefügt und mit H_2O auf 250 ml aufgefüllt.

Standardprobe: 1 ml der Arbeitslösung werden mit 2 ml H_2O versetzt, 0,2 ml einer 10%-igen $ZnSO_4$ -Lösung hinzugefügt, 0,1 ml 1 n NaOH hinzugefügt, ein Niederschlag bei maximaler Umdrehungszahl abzentrifugiert.

Leerwert: Statt 1 ml Arbeitslösung werden 1 ml 0,02 n HCl verwendet, sonst wie bei der Standardprobe.

2.2.2. Alkoholbestimmung

Das bei der Serotoninbestimmung übrig gebliebene Probandenplasma wurde tiefgefroren. Zum Zeitpunkt der Blut-Alkoholbestimmung wurden die Proben aufgetaut und erwärmt. Jetzt erfolgte eine Probenentnahme aus der Gasphase. Hierdurch wurde eine gaschromatographische Blut-Alkoholbestimmung möglich. Methode nach G. Machata (18).

3. Ergebnisse und Diskussion

3.1. Ergebnisse

Die nach den oben beschriebenen Methoden erhaltenen Resultate sind für die Probanden der Studentengruppe in Tafel 1a, für die der Sol-datengruppe in Tafel 2a aufgelistet. Hier wurde unter dem Zeitpunkt der Entnahme jeweils der Serotoningehalt bzw. die Alkoholkonzentration im Plasma der betreffenden Blutprobe rechts neben den Probanden aufgetragen. Um einen Überblick über die eingenommenen Alkoholmengen zu geben, wurde jeweils zum Schluß in der rechten Randspalte die vom Probanden pro Kilogramm Körpergewicht aufgenommene Äthanolmenge in Gramm angegeben. Der Proband mit der Ziffer L erschien nicht mehr zur letzten Blutentnahme.

Tafel 1b und 2b geben die Serotoninwerte der letzten drei Blutproben als Prozentzahlen vom Ausgangswert = 100% wieder.

Aus den Werten der Tafeln 1a und 2a wurden die Mittelwerte gebildet und ihre Standardabweichungen berechnet. Für alle vier Blutentnahmen sind die entsprechenden Werte in Tafel 3 aufgelistet. Dabei erfolgte eine Aufschlüsselung bezüglich der beiden Gruppen. In der rechten Spalte sind dann die Werte für die Gesamtgruppe aufgetragen.

Aus diesen Mittelwerten ergibt sich ein Zeitprofil der Plasma-Serotoninkonzentration. Abweichend vom linearen Verlauf zeigen sich hier deutlich erniedrigte Werte drei Stunden nach Versuchsbeginn. Diese Schwankung des Plasma-

Tafel 1a

Serotoningehalt in 10^8 Thrombozyten bei 12
Probanden unmittelbar vor Äthanolgabe,
während sowie 14 Stunden nach Äthanolgabe.
(ng Serotonin/ 10^8 Thrombozyten)

Insgesamt aufgenommene Menge Äthanol in g/kg
Körpergewicht

Äthanolgehalt des Blutes in 0/00.

		0 ^h	3 ^h	6 ^h	14 ^h	g/kg Äthanol
A	C.N.	66,23 0,00	58,04 0,46	77,06 0,76	77,22 0,00	1,4
B	E.F.	66,61 0,00	67,14 0,89	69,57 1,25	83,08 0,05	1,1
C	I.H.	63,49 0,00	46,20 0,79	68,16 0,87	59,49 0,00	1,5
D	R.F.	81,13 0,00	84,44 1,17	78,54 1,58	89,19 0,57	1,7
E	T.L.	48,18 0,00	53,33 1,22	57,11 2,11	57,22 0,94	2,5
F	H.H.	68,58 0,00	73,45 1,16	72,16 1,64	72,02 0,41	2,6
G	F.B.	70,17 0,00	64,71 1,04	89,17 1,40	92,10 0,39	1,8
H	B.H.	62,05 0,00	55,89 0,94	70,41 1,00	64,95 0,11	1,3
I	K.B.	68,64 0,00	48,64 0,83	54,24 1,14	53,43 0,05	1,3
J	H.S.	75,23 0,00	46,47 0,36	81,78 0,86	54,20 0,00	1,0
K	W.F.	73,07 0,00	47,48 0,62	58,56 0,69	77,09 0,00	1,3
L	T.W.	96,88 0,00	55,56 0,88	61,37 1,66	-	1,4

Tafel 2a

Serotoningehalt in 10^8 Thrombozyten bei 9
Probanden unmittelbar vor Äthanolgabe,
während sowie 14 Stunden nach Äthanolgabe.
(ng Serotonin/ 10^8 Thrombozyten)

Insgesamt aufgenommene Menge Äthanol in g/kg
Körpergewicht

Äthanolgehalt des Blutes in 0/00.

		0 ^h	3 ^h	6 ^h	14 ^h	g/kg Äthanol
M	U.Q.	84,24 0,00	86,18 1,43	87,64 1,60	93,13 0,37	1,3
N	S.H.	59,99 0,00	59,12 0,94	74,67 0,95	66,81 0,01	1,7
O	H.R.	62,92 0,00	50,18 1,09	73,55 1,39	74,70 0,36	1,6
P	R.B.	44,94 0,00	39,53 1,41	44,92 1,87	43,90 0,60	1,7
Q	P.G.	37,71 0,00	32,31 2,17	37,26 2,50	47,68 1,34	1,5
R	U.H.	43,59 0,00	41,43 1,14	47,33 1,55	56,55 0,38	1,6
S	B.P.	48,75 0,00	37,77 1,19	56,08 2,15	69,62 0,94	2,2
T	K.R.	53,79 0,00	41,94 0,79	64,94 1,41	84,76 0,63	1,6
U	A.R.	58,80 0,00	51,54 0,96	60,61 1,46	81,72 0,33	0,8

Tafel 1b

Abweichungen des Serotoningehaltes in 10^8
Thrombozyten bei 12 Probanden vom Ausgangs-
wert während des Genusses von Äthanol.

Serotoningehalt in $\text{ng}/10^8$ Thrombozyten
Serotoningehalt in % vom Ausgangswert = 100%

		0 ^h	3 ^h	6 ^h	14 ^h
A	C.N.	66,23	58,04	77,06	77,22
		100%	87,9%	116,5%	116,7%
B	E.F.	66,61	67,14	69,57	83,08
		100%	100,8%	104,5%	124,5%
C	I.H.	63,49	46,20	68,16	59,49
		100%	72,9%	107,5%	93,7%
D	R.F.	81,13	84,44	78,54	89,19
		100%	104%	96,9%	110%
E	T.L.	48,18	53,33	57,11	57,22
		100%	110,5%	118,5%	118,8%
F	H.H.	68,58	73,45	72,16	72,02
		100%	107%	105,1%	104,9%
G	F.B.	70,11	64,71	89,17	92,10
		100%	92,3%	127%	131,1%
H	B.H.	62,05	55,89	70,41	64,95
		100%	90%	113,2%	104,8%
I	K.B.	68,64	48,64	54,24	53,43
		100%	70,9%	79%	77,8%
J	H.S.	75,23	46,47	81,78	54,20
		100%	61,8%	108,5%	72,1%
K	W.F.	73,07	47,48	58,56	77,09
		100%	65%	79,6%	105,5%
L	T.W.	96,88	55,56	61,37	-
		100%	57,35%	63,35%	

Tafel 2b

Abweichungen des Serotoningehaltes in 10^8
Thrombozyten bei 9 Probanden vom Ausgangswert
während des Genusses von Äthanol.

Serotoningehalt in $\text{ng}/10^8$ Thrombozyten
Serotoningehalt in % vom Ausgangswert = 100%

		0 ^h	3 ^h	6 ^h	14 ^h
M	U.Q.	84,24	86,18	87,46	93,13
N	S.H.	59,99 100%	59,12 98,9%	74,67 124,5%	66,81 111,5%
O	H.R.	62,92 100%	50,18 79,9%	73,55 117%	94,70 150,5%
P	R.B.	44,94 100%	39,53 88%	44,92 100%	43,90 97,8%
Q	P.G.	37,71 100%	32,31 85,7%	37,26 98,6%	47,68 126,5%
R	U.H.	43,95 100%	41,43 95%	47,33 107,5%	56,55 129,5%
S	B.P.	48,75 100%	37,77 77,5%	56,08 115,1%	69,62 142,9%
T	K.R.	53,79 100%	41,94 77,8%	64,94 120,5%	84,76 157,3%
U	A.R.	58,80 100%	51,54 87,7%	60,61 103,1%	81,72 137,9%

Tafel 3

Mittelwerte und Standardabweichungen der
Mittelwerte bezüglich der Daten aus
Tafel 1a und 2a.

$\bar{x}$ = Mittelwert

σ_x = Standardabweichung des Mittelwertes

Alle Werte in ng Serotonin/ 10^8 Thrombozyten
Normalwert: 75 ng Serotonin/ 10^8 Thrombozyten

		Tafel 1a n=12	Tafel 2a n=9	Tafel 1a u. 2a n=21
0 ^h	$\bar{x}$	70,02	54,97	63,57
	σ_x	11,65	13,82	14,47
3 ^h	$\bar{x}$	58,45	48,89	54,35
	σ_x	11,93	16,18	14,37
6 ^h	$\bar{x}$	69,84	60,78	65,96
	σ_x	10,69	16,21	13,75
14 ^h	$\bar{x}$	70,91 κ	70,98	70,94 $\kappa\kappa$
	σ_x	13,96	18,91	15,91

κ : n=11

$\kappa\kappa$: n=20

Serotoninspiegels wurde mittels des student-t-tests auf ihre Signifikanz geprüft (Tafel 4).

Die graphische Darstellung der Versuchsergebnisse zeigt in Diagramm 1 und 2 den zeitlichen Verlauf der Serotoninspiegel der ersten bzw. der zweiten Gruppe, entsprechend den Tafeln 1a und 2a. Die Diagramme 3 , 4 und 5 geben die gemittelten Zeitverläufe entsprechend Tafel 3 wieder; in Diagramm 6 sind die gemittelten Werte noch einmal in Form eines Säulendiagrammes mit ihren Standardabweichungen gezeigt. Entsprechend Tafel 1b und 2b bringen die Diagramme 7 und 8 die prozentualen Schwankungen des Serotonin-Zeitprofils der beiden Gruppen. Die Diagramme 9 und 10 geben den Verlauf der Blut-Alkoholkonzentrationen beider Gruppen wieder. Die folgenden beiden Punktwolkendiagramme 11 und 12 zeigen die Größe der Serotoninspiegelschwankungen drei bzw. sechs Stunden nach Versuchsbeginn in Relation zu dem nach drei Stunden erreichten Blut-Alkoholspiegel; das dritte Punktwolkendiagramm (Diagramm 13) dagegen setzt die zwischen Versuchsbeginn und der ersten Blutzwischenentnahme um 21.00 Uhr erfolgte Serotoninspiegelschwankung in Beziehung zu den in der darauffolgenden Periode bis zur zweiten Zwischenentnahme um 24.00 Uhr aufgetretenen Serotoninspiegelschwankung. Die Diagramme 14 bis 34 (siehe Anhang) zeigen für jeden Probanden einzeln in einem Bild den Verlauf des Serotoninspiegels sowie des Blut-Alkoholspiegels.

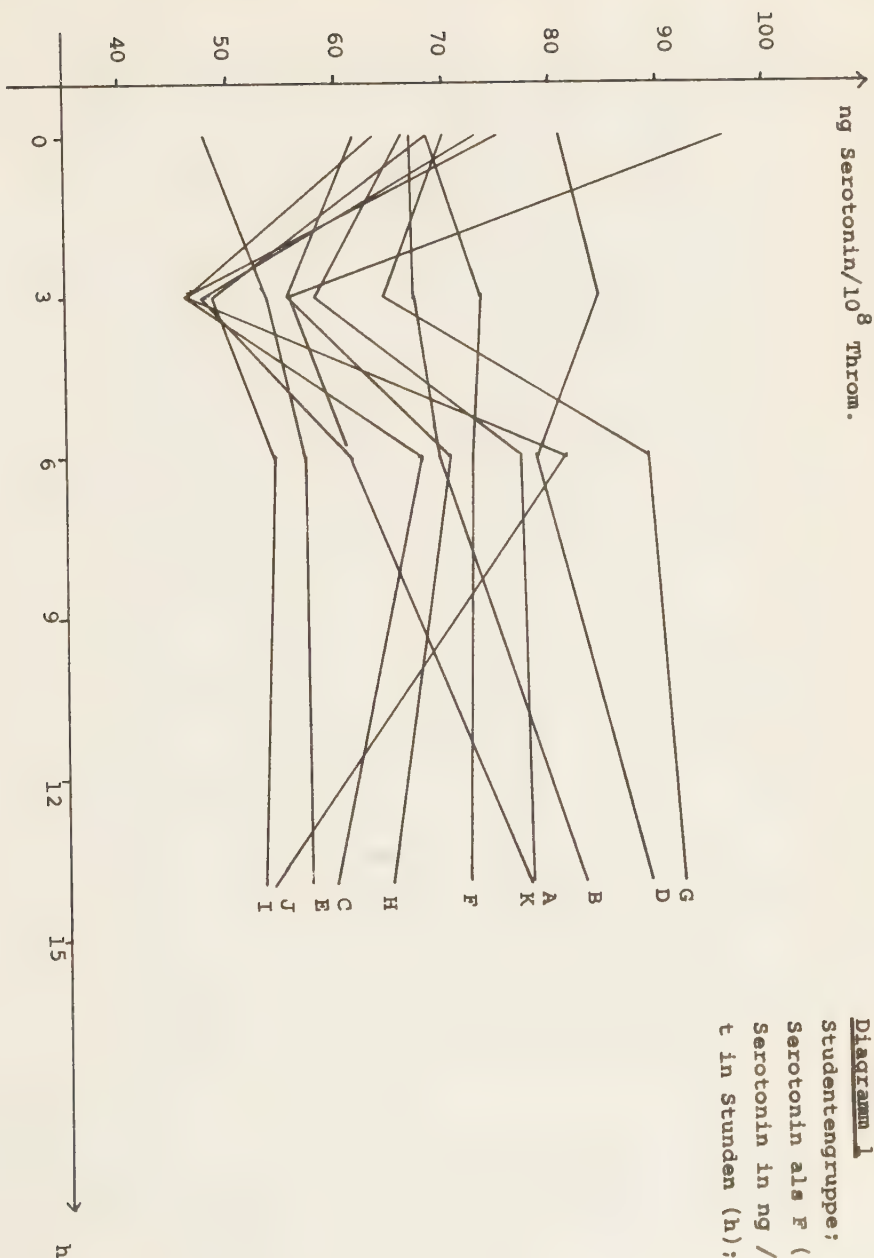


Diagramm 1
 Studentengruppe;
 Serotonin als F (t);
 Serotonin in ng / 10^8 Throm
 t in Stunden (h);

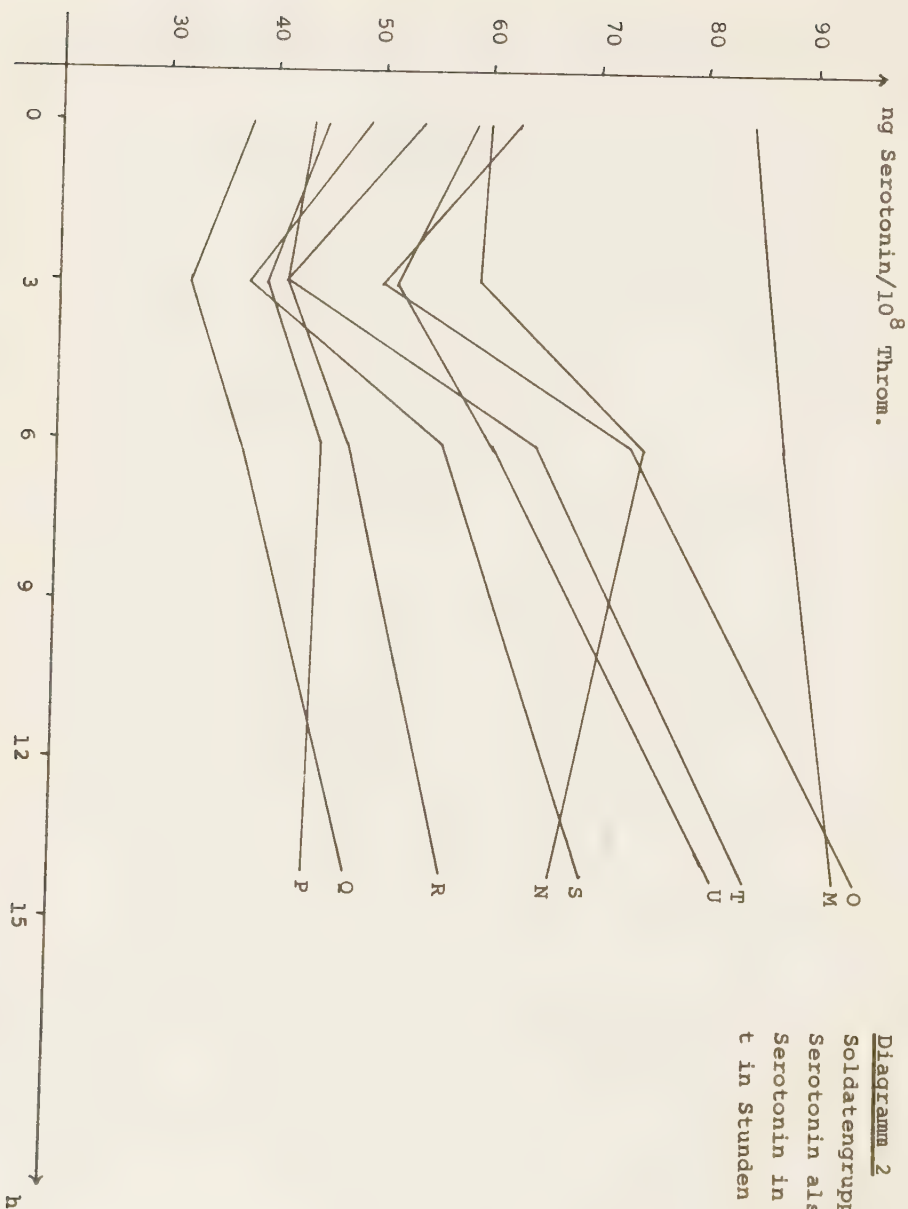


Diagramm 2
Soldatengruppe;
Serotonin als $F(t)$;
Serotonin in $ng/10^8$ Throm.
t in Stunden (h);

Bei Betrachtung der Diagramme 1 und 2 fällt auf, daß mit Beginn der Äthanolapplikation bei einer Vielzahl der Probanden die Serotoninkonzentration des Plasma absank. Aber schon zu Ende der Alkoholaufnahme hatte sie sich wieder auf normalen Werten stabilisiert. Vielfach kam es sogar nicht nur zu einer Normalisierung, sondern zu einer überschießenden Gegenschwankung. Besonders deutlich wird dieses in Diagramm 8, da hier die Ausgangswerte, wie in Diagramm 7, unabhängig vom absoluten Einzelwert zu 100 Prozent gesetzt wurden. Die Blut-Äthanolspiegel der betreffenden Probanden zeigen diese Schwankung nicht, liegen sogar einheitlich zu Ende der Alkoholaufnahme noch höher als bei der ersten Zwischenentnahme (Diagramme 9 und 10).

Deshalb wurde eine statistische Auswertung dieser Abknickungen vom linearen Verlauf vorgenommen. Tafel 4. Die Berechnung der Signifikanz dieser Schwankungen nahmen wir auf der Basis des student-t-tests vor. Hierbei legten wir eine Irrtumsschwelle von $\alpha = 0,05$ zugrunde. Sowohl für die gemittelte Kurve der Studentengruppe ($n=12$) als auch die der Gesamtgruppe ($n=21$) ergaben sich befriedigende Werte ($2p < 0,05$). Mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 95 Prozent beruhen also die von uns festgestellten Serotoninschwankungen auf Gründen außerhalb des Zufalls. Sie sollten demzufolge reproduzierbar sein.

Für die Schwankungen der Mittelwerte der Soldatengruppe ($n=9$) erhält man dagegen bei der Schwelle $\alpha = 0,05$ noch keine Signifikanz. Auffallend sind

Tafel 4

Auswertung der Versuchsreihe mittels des student-t-tests zur Abschätzung der Signifikanz der mittleren Abweichungen vom linearen Verlauf.

t_g = Signifikanzschranke der student-Verteilung

t_{gef} = Prüfgröße

$\alpha = 2p = 0,05$

	Tafel 1a	Tafel 2a	Tafel 1a u. 2a
$0^h/3^h$	$t_g = 2,074$	$t_g = 2,12$	$t_g = 2,02$
	$t_{gef} = 6,114$	$t_{gef} = 0,86$	$t_{gef} = 2,07$
	<u>S</u>	<u>NS</u>	<u>S</u>
$3^h/6^h$	$t_g = 2,074$	$t_g = 2,12$	$t_g = 2,02$
	$t_{gef} = 6,04$	$t_{gef} = 1,56$	$t_{gef} = 2,67$
	<u>S</u>	<u>NS</u>	<u>S</u>
$6^h/14^h$	$t_g = 2,08$	$t_g = 2,12$	$t_g = 2,02$
	$t_{gef} = 0,21$	$t_{gef} = 1,23$	$t_{gef} = 1,07$
	<u>NS</u>	<u>NS</u>	<u>NS</u>

auch die bei dieser Gruppe sich ergebenden großen Varianzen bei relativ niedrigem Mittelwert (Siehe Tafel 3). Außerdem liegen hier die am nächsten Morgen gemessenen Werte zum größten Teil um 20 bis 50 Prozent höher als die Anfangswerte vom Vorabend. Anzuschuldigen wäre vielleicht eine zu kleine Stichprobengruppe. Da es sich um einberufene Rekruten der Bundeswehr handelte, ist auch nicht auszuschließen, daß es durch Umstellungs- und Streßfaktoren wie Manöver etc. zu einer Irritation der circadianen Serotoninrhythmen gekommen ist.

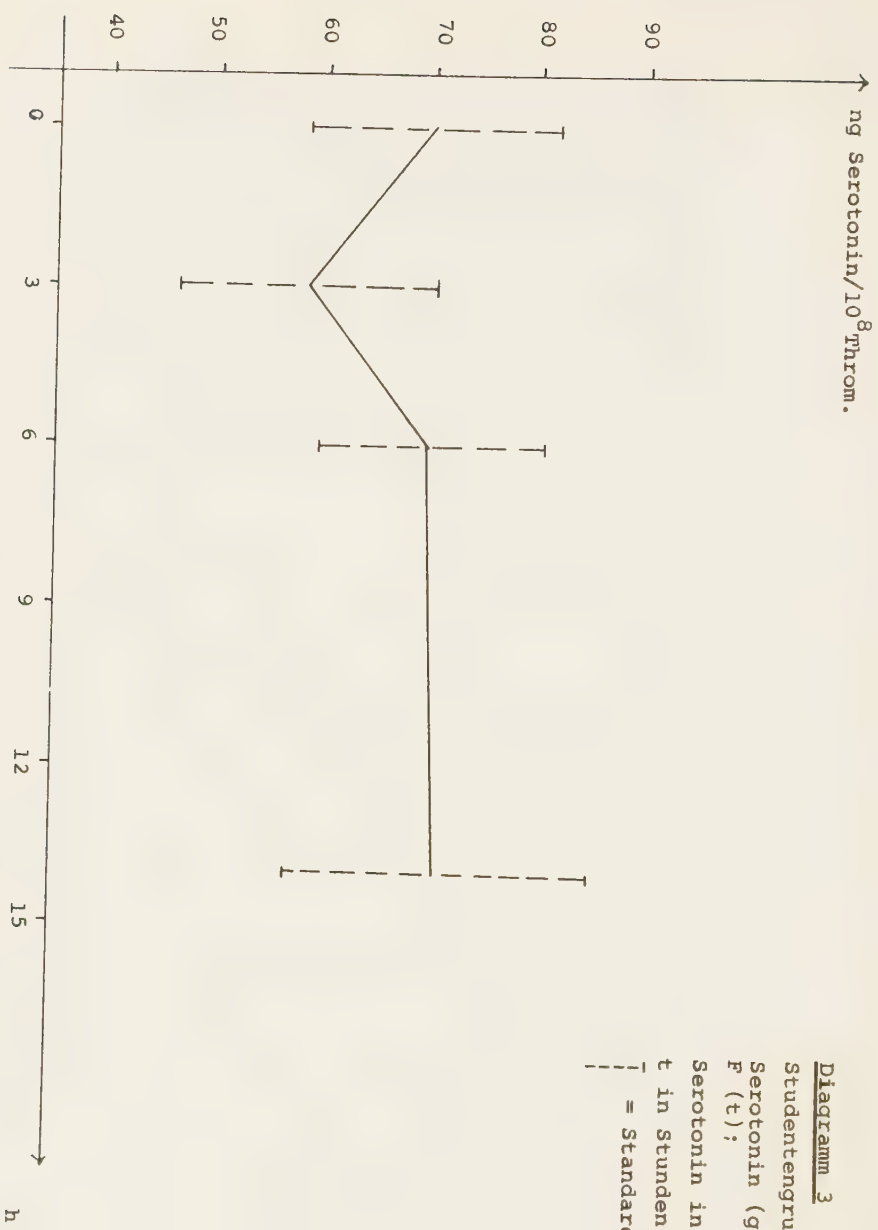


Diagramm 3
 Studentengruppe;
 Serotonin (gemittelt) a
 $F(t)$;
 Serotonin in $ng/10^8$ Throm
 t in Stunden (h);
 I I = Standardabweichung

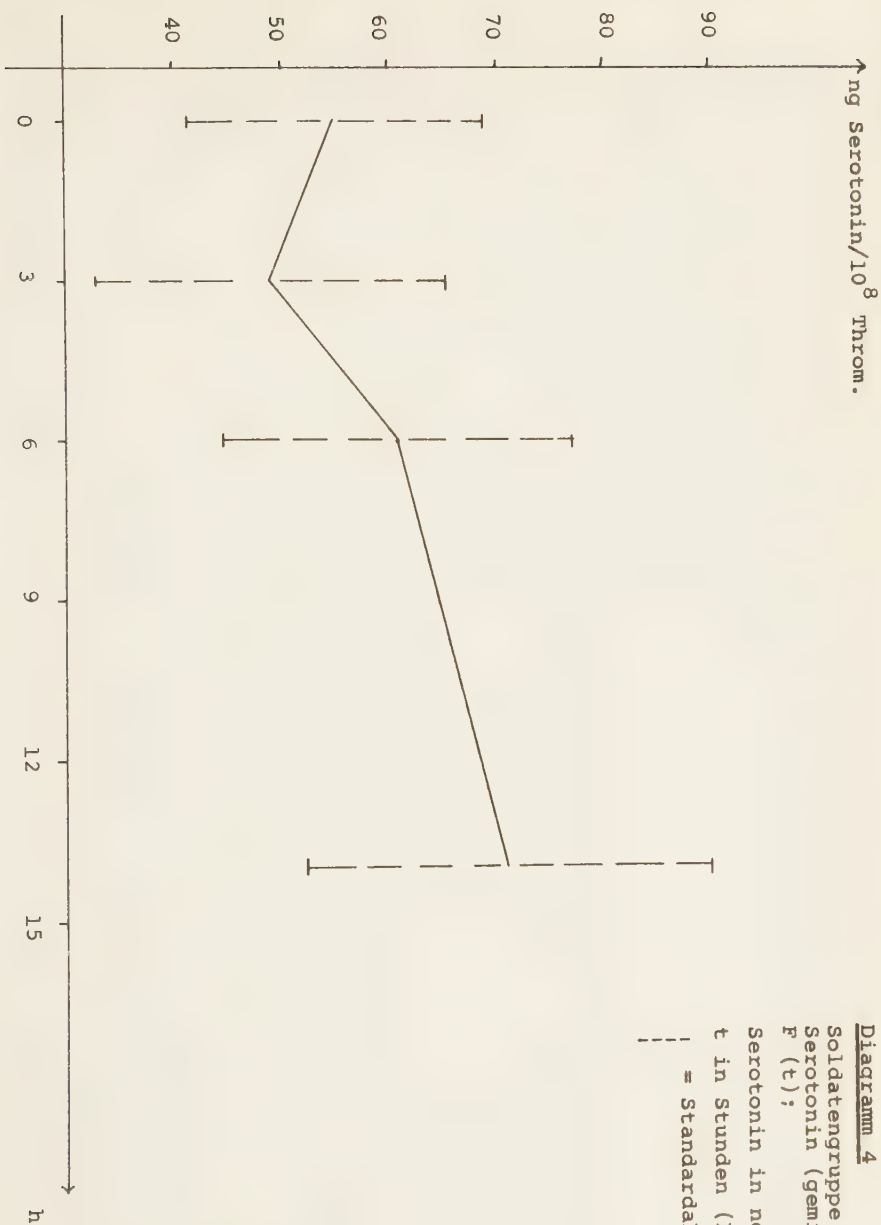


Diagramm 4
Soldatengruppe;
Serotonin (gemittelt) als
 $F(t)$;
Serotonin in $\text{ng}/10^8 \text{Throm.}$
 t in Stunden (h);
= Standardabweichung;
|
|

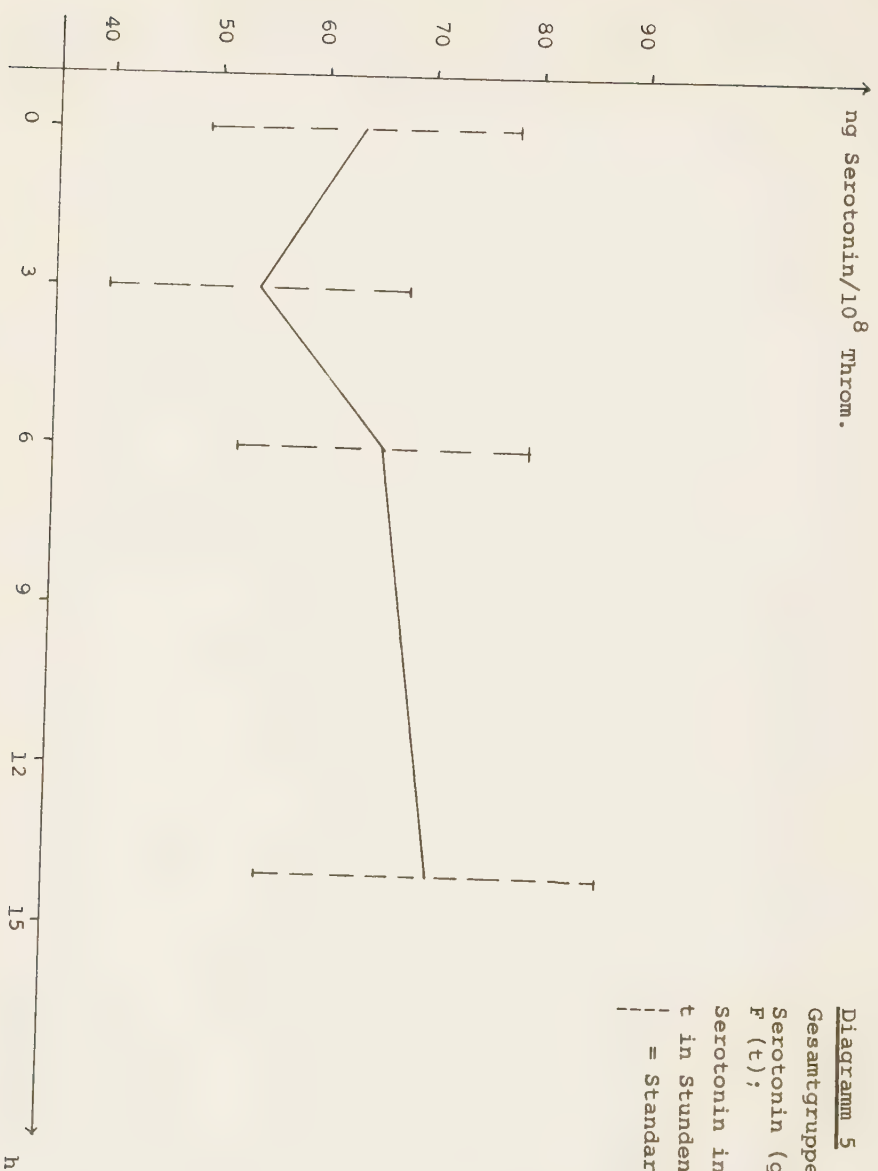


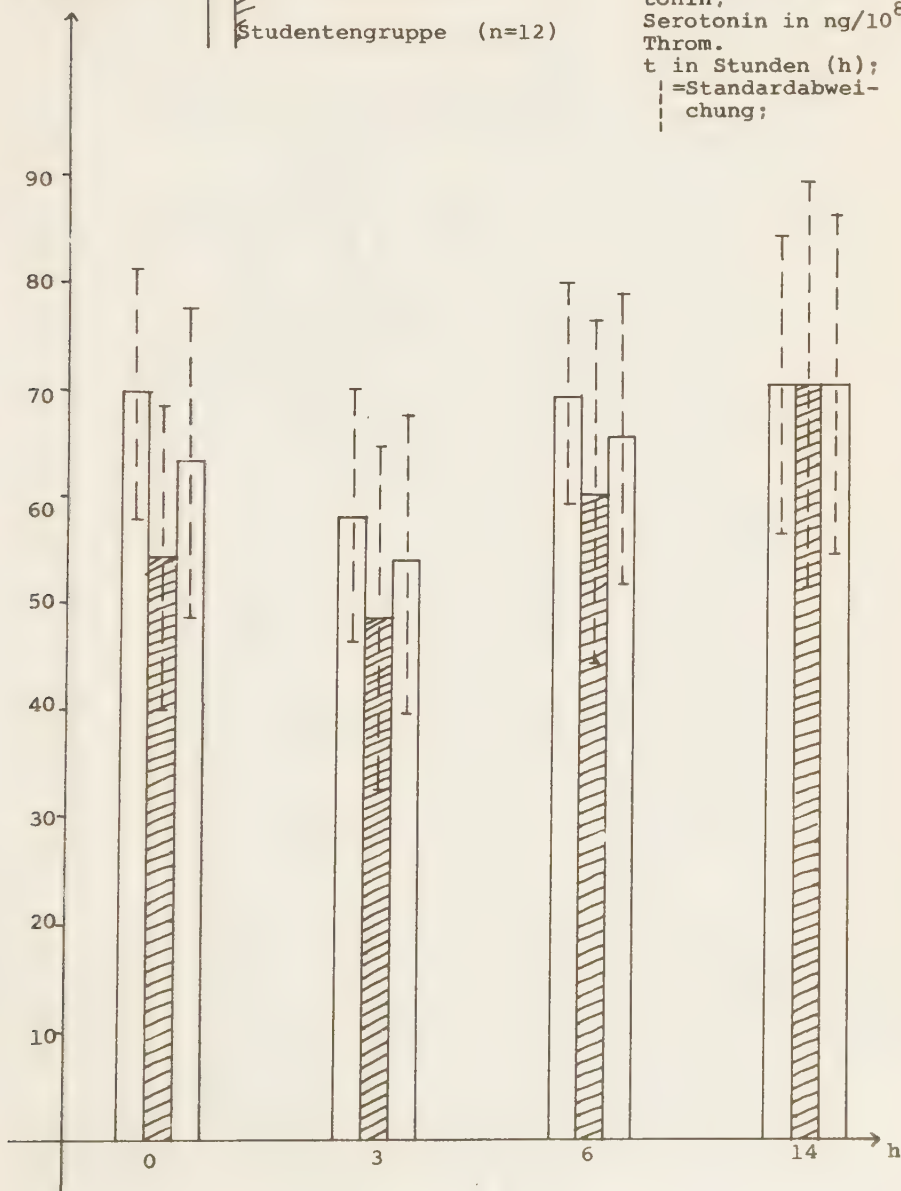
Diagramm 5
 Gesamtgruppe;
 Serotonin (gemittelt) $\bar{F}(t)$;
 Serotonin in ng/10⁸ Throm.
 t in Stunden (h);
 --- = Standardabweichung

ng Sero-
tonin/ 10^8
Throm.

 Gesamtgruppe (n=21)
 Soldatengruppe (n=9)
 Studentengruppe (n=12)

Diagramm 6

gemitteltetes Sero-
 tonin;
 Serotonin in $\text{ng}/10^8$
 Throm.
 t in Stunden (h);
 | = Standardabwe-
 chung;



3.2. Diskussion

Unsere Versuche zeigen für die Gesamtgruppe einen statistisch signifikanten Abfall der Plasma-Serotoninkonzentration während Alkoholkonsum.

3.2.1. Das Ausmaß der Serotoninschwankung

Die Diagramme 7 und 8 lassen das Ausmaß der drei Stunden nach Versuchsbeginn aufgetretenen Serotoninkonzentrationsschwankungen deutlich erkennen. In der Studentengruppe treten Serotoninspiegelerniedrigungen bis zu 40 Prozent auf. Die der Soldatengruppe sind geringfügiger, bis zu 20 Prozent, dafür aber gleichförmiger.

Der in unseren Versuchen gemessene Abfall des Plasma-Serotonin trat drei Stunden nach Versuchsbeginn, d.h. gegen 21.00 Uhr abends auf. Sauerbier und v. Mayersbach stellten in ihrer Untersuchung über circadiane Rhythmen des Plasma-Serotonin (26) für diese Periode im Durchschnitt ihres Probandesgutes keine Schwankungen fest. Einzelne Probanden zeigten allerdings auch um diese Tageszeit Abfälle des Serotonin um 10 bis 50 Prozent. Einheitlich trat dagegen bei allen Individuen ihres Kollektives um 14.00 Uhr mittags eine deutliche Erniedrigung um 41,2 Prozent gegenüber dem Tagesdurchschnitt auf, gegenüber den frühmorgentlichen Ruhewerten sogar um 30 bis 50 Prozent. Im Lichte dieser Untersuchung ist es zwar denkbar, daß einzelne

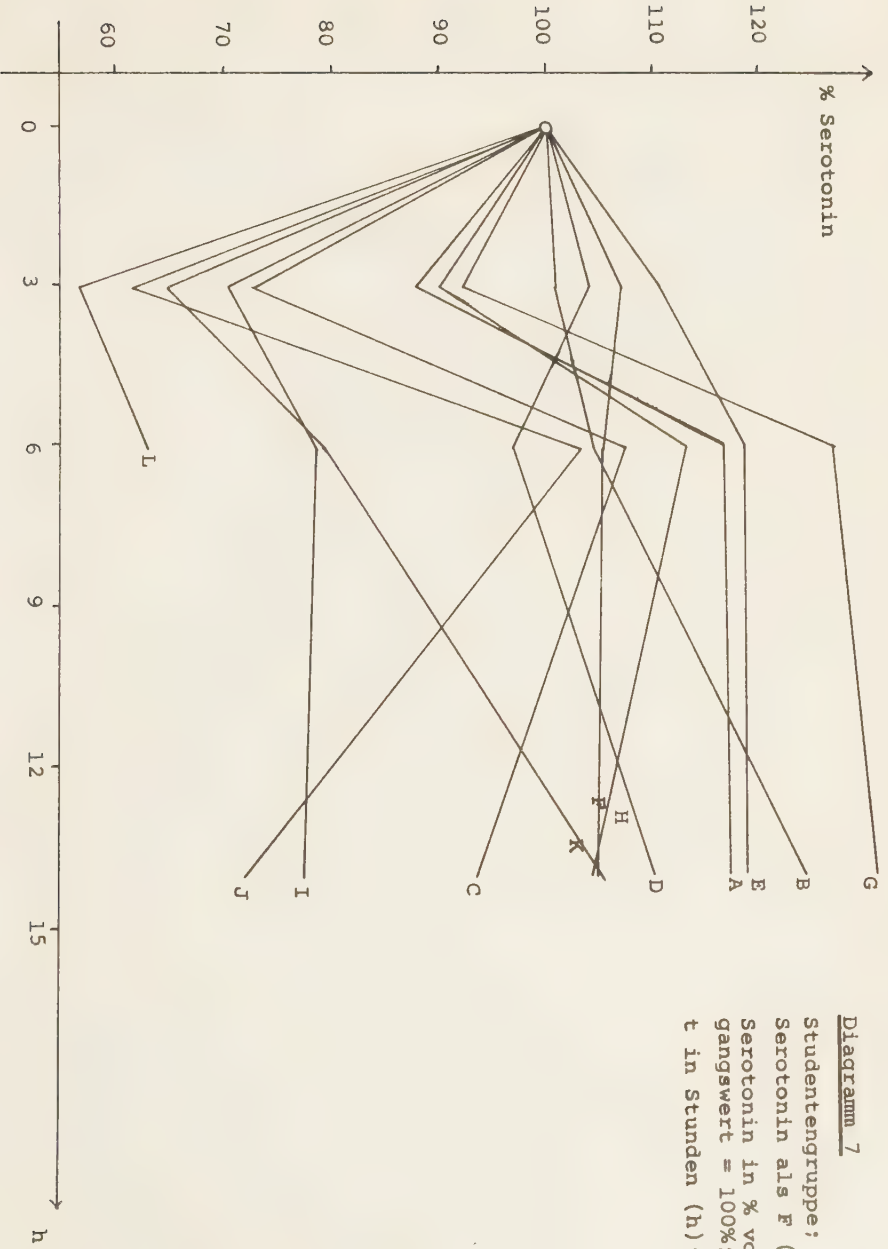


Diagramm 7

Studentengruppe;
Serotonin als F (t);
Serotonin in % vom Ausgangswert = 100%;
t in Stunden (h);

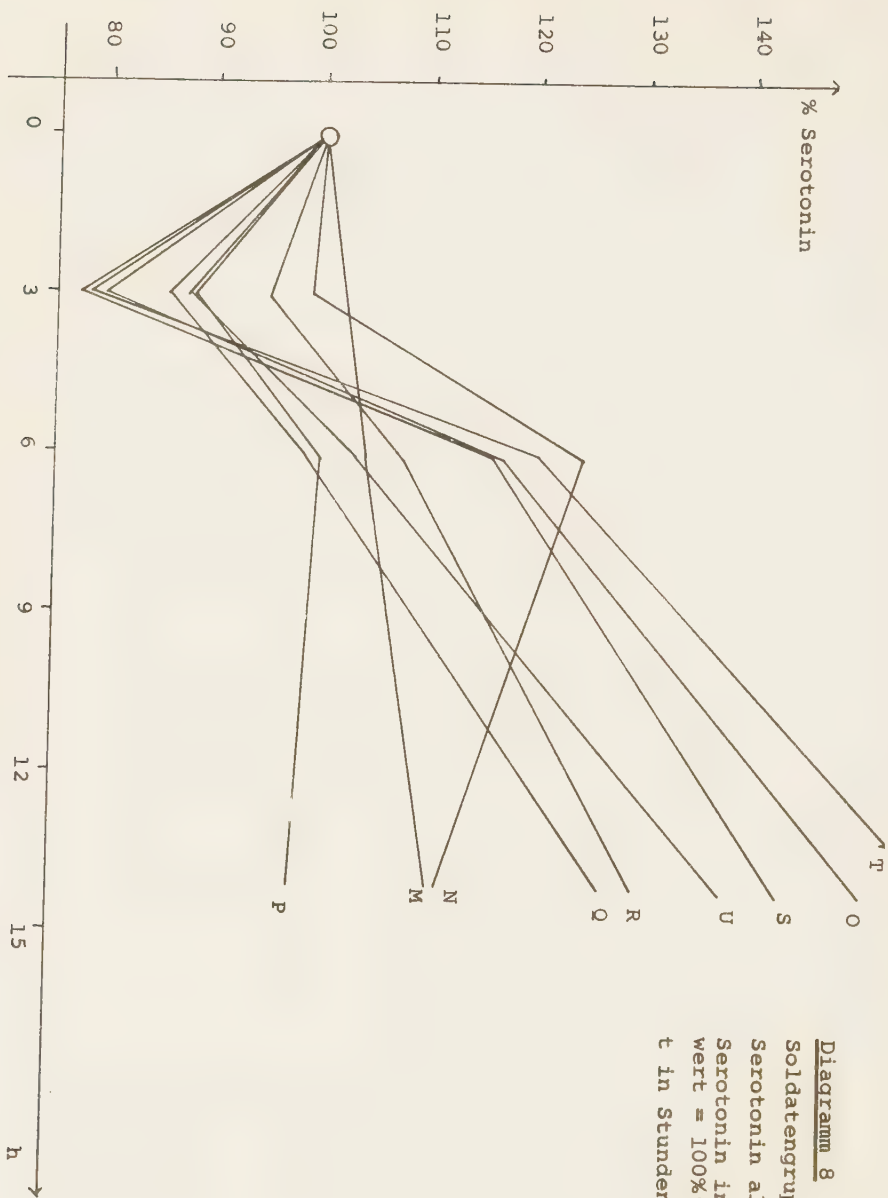


Diagramm 8
Soldatengruppe;
Serotonin als $F(t)$;
Serotonin in % vom Ausgangswert = 100%;
 t in Stunden (h);

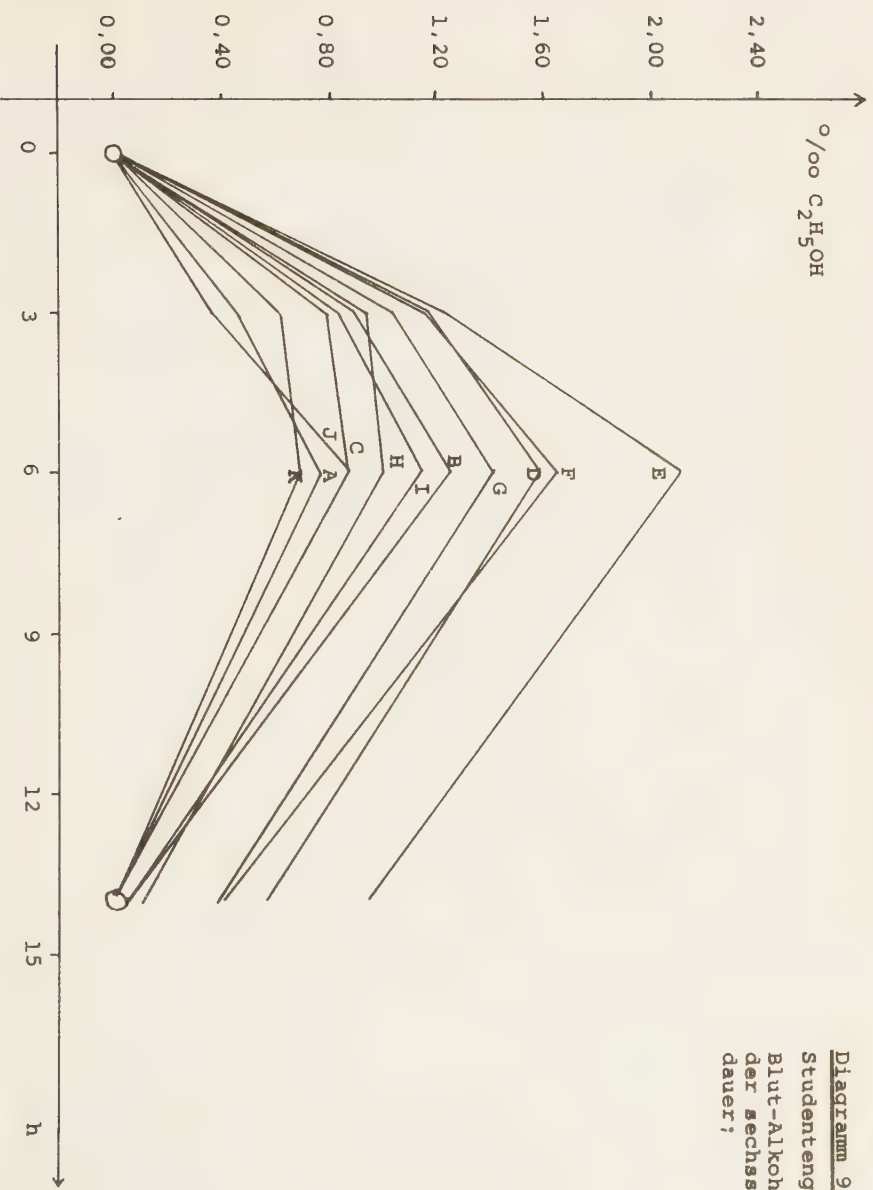


Diagramm 9
 Studentengruppe;
 Blut-Alkoholgehalt während
 der sechsstündigen Test-
 dauer;

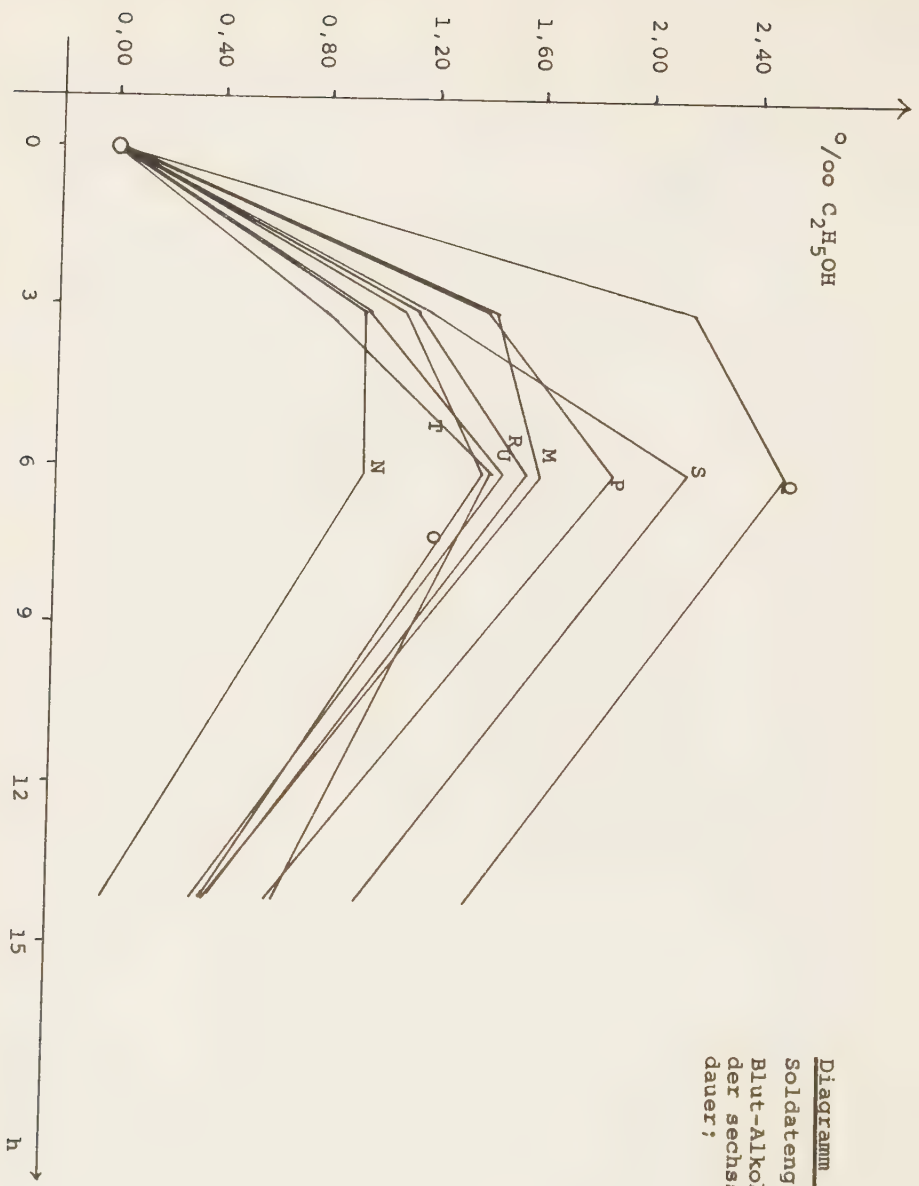


Diagramm 10
 Soldatengruppe;
 Blut-Alkoholgehalt wäh-
 rend der sechsstündigen Test-
 dauer;

Serotonin-Zeitprofile unserer Probanden aufgrund eines circadianen Rhythmus einen Plasma-Serotoninabfall zeigen. Nicht erklärbar ist hiermit aber der auch im Mittel festgestellte Abfall des Plasma-Serotonin.

Ein Vergleich unserer Ergebnisse mit denen von Kollár und Kohút (16) zeigt, daß der von diesen Autoren demonstrierte Serotoninabfall im Plasma bei Applikation von 2g Äthanol pro Kilogramm Körpergewicht an Hunde auch beim Menschen stattfindet. Daß in den Versuchen dieser Autoren mit menschlichen Probanden die applizierte Äthanolmenge zu gering worden ist, scheint fraglich.

Unter unseren oben beschriebenen Zeitprofilen treten nämlich auch solche auf, die trotz relativ geringer Äthanolmengen deutliche Schwankungen zeigen. Die eingenommene Äthanolmenge war bei diesen Probanden nicht größer als in den Versuchen von Kollár und Kohút (1g/kg Körpergewicht, siehe Proband U.J.). Wahrscheinlicher ist, daß diese Autoren ihre Meßperiode mit 60 Minuten zu kurz wählten. In unseren Versuchen kam es nämlich analog zu den von diesen Autoren an Hunden erzielten Resultaten nach drei Stunden zu einer signifikanten Erniedrigung.

Im Übrigen demonstrieren die obigen Versuche, ein welcher schlechter Parameter die Angabe des Äthanols in g/kg Körpergewicht ist. Oftmals zeigen Probanden mit der gleichen absoluten Äthanolaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht sechs Stunden nach Versuchsbeginn deutlich

unterschiedliche Blut-Alkoholkonzentrationen (vgl. Tafel 1 und 2 : I,K,M; oder N und P;). Der Grund hierfür dürfte wohl in unterschiedlich schneller Alkoholaufnahme, individuell verschiedenen Resorptionsgeschwindigkeiten oder unterschiedlicher Metabolisierungsstärke liegen. Ein Vergleich unter Heranziehen der Blut-Alkoholspiegel ist also schon allein wegen der Eliminierung der äußeren Applikations- und Resorptionsverhältnisse zutreffender, als die bloße Angabe der aufgenommenen Äthanolmenge in g/kg Körpergewicht.

Migränepatienten zeigen während einer Attacke Plasma-Serotonindepressionen ähnlichen Ausmaßes wie die von uns festgestellten Schwankungen. Anthony et al. stellten in ihrer oben zitierten Untersuchung (1) bei zwanzig von einundzwanzig Migränepatienten während einer Attacke einen durchschnittlichen Abfall des Plasma-Serotonin um 45 Prozent gegenüber den Werten zwischen den Attacken fest. Der Serotoninabfall gegenüber den kurz vor den Kopfschmerzen erhaltenen Werten war noch größer, nämlich bei 60 Prozent. Andere Autoren berichten über etwas niedrigere Serotoninabfälle, Berstad (2) fand lediglich 19 Prozent gegenüber der kopfschmerzfreien Periode, Rydzewski (24) 32,8 Prozent. Somerville (29) konstatierte einen durchschnittlichen Abfall des thrombozytengebundenen Serotonin von 43,8 Prozent, berichtet aber über "enorme Variationen" von Patient zu Patient (16 bis 77 Prozent).

3.2.2. Relation der Serotoninschwankung zum Blut-Alkoholgehalt

Nachdem nun also eine Reaktion des Plasma-Serotoninspiegels auf Alkoholkonsum nachweisbar ist, stellt sich als zweites die Frage, ob das Ausmaß der gefundenen Schwankungen eine Funktion der eingenommenen Alkoholmengen sein kann.

Unsere 21 Probanden nahmen kein einheitliches Alkoholquantum zu sich. Im Durchschnitt waren es 1,57g Äthanol pro Kilogramm Körpergewicht (0,8g bis 2,6g). Das Gros lag zwischen 1,3 und 1,7 g/kg Körpergewicht.

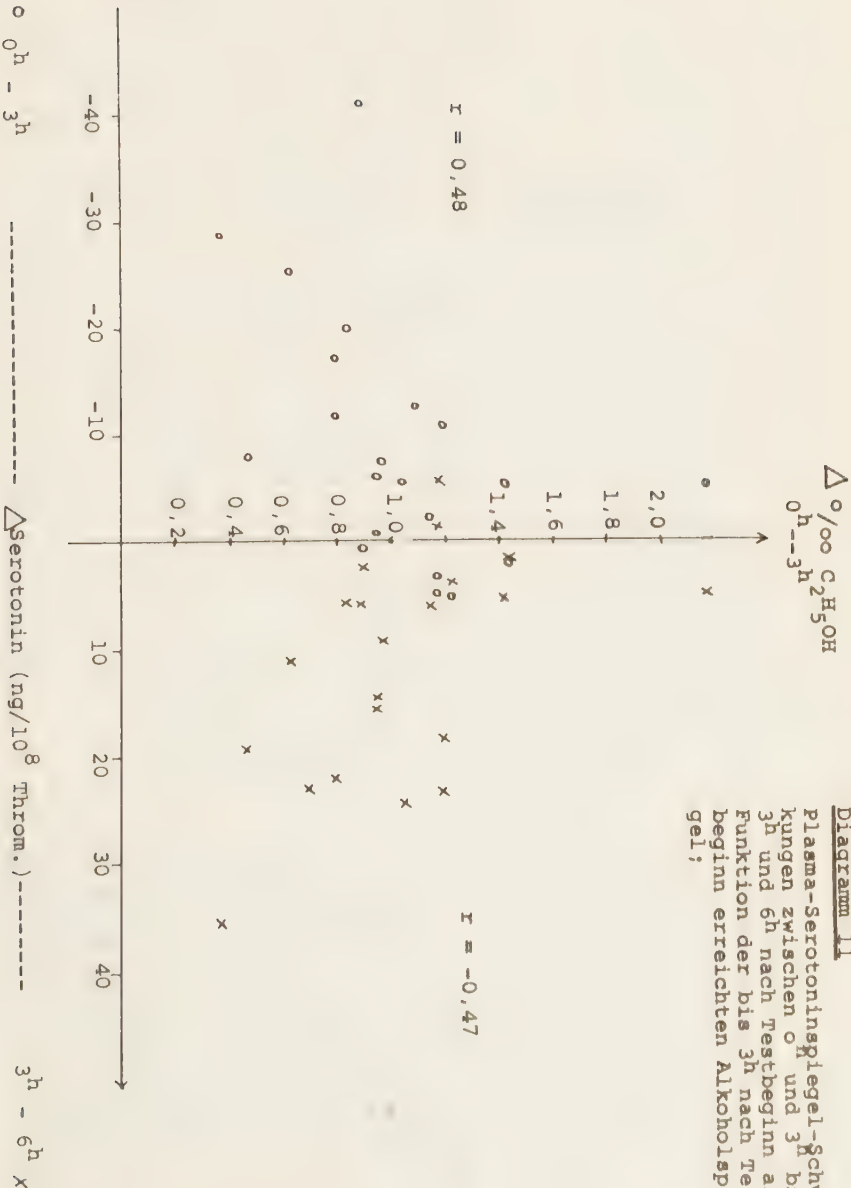
In den Diagrammen 14 bis 34 (Siehe Anhang) ist der Serotoninspiegel gegen den Äthanolgehalt des Blutes in Promille aufgetragen. Bei Übersicht dieser Diagramme fällt auf, daß ein großer Teil der Probanden mit hohen Promillewerten relativ stabile Konzentrationsverläufe aufweist (Z.B. Q,P,F,D). Andererseits zeigen aber einige Probanden mit relativ geringen Alkoholgehalten große Schwankungen der Serotoninkonzentration (Z.B. J,O,C). Bei diesen Probanden hatte sich ein initialer Serotoninabfall schon bei der zweiten Zwischenentnahme um 24.00 Uhr auf normalen Werten stabilisiert. Offensichtlich hat Äthanol also in diesen Fällen nur einen sehr kurzfristigen Einfluß auf den Plasma-Serotoninspiegel.

Die Punktwolkendiagramme 11 und 12 berücksichtigen dies insofern, als sie die Plasma-

Serotoninspiegelschwankung auf den Blut-Äthanolgehalt drei Stunden nach Versuchsbeginn (21.00 Uhr) beziehen. Diesem Wert kommt gleichzeitig die Qualität eines Gradienten zu, nämlich einer Anstiegsgeschwindigkeit der Blut-Alkoholkonzentration während der ersten drei Stunden. Diagramm 11 gibt die absoluten Veränderungen der Serotoninkonzentration in Relation zu diesem Äthanolanstieg wieder. Die Masse der über dem negativen Strahl der Abszisse liegenden Punkte spiegelt den während der ersten drei Stunden auftretenden Serotoninabfall wieder. Die in den folgenden drei Stunden eintretende Normalisierung ist durch eine Verschiebung der Punkte über den positiven Strahl der Abszisse gekennzeichnet. Zur Verdeutlichung dieser Tendenz zeigt Diagramm 12 die prozentualen Schwankungen des Plasma-Serotonin in Abhängigkeit vom Äthanolgehalt der ersten drei Stunden. Beide Diagramme geben die obige Beobachtung wieder, daß bei schwächeren Promilleanstiegen die stärkeren Konzentrationsschwankungen zu verzeichnen waren.

Man ist geneigt, durch die Punktwolken hindurch eine Regressionsgerade zu legen, die eben diese Beobachtung widerspiegelt. Um eine Validität solcher Regressionsgeraden zu prüfen, wurde für alle vier Punktwolken der Regressionskoeffizient bestimmt.

Diagramm 11
Plasma-Serotoninspiegel-schwankungen zwischen 0 und 3h bzw. 3h und 6h nach Testbeginn als Funktion der bis 3h nach Testbeginn erreichten Alkoholspiegel;



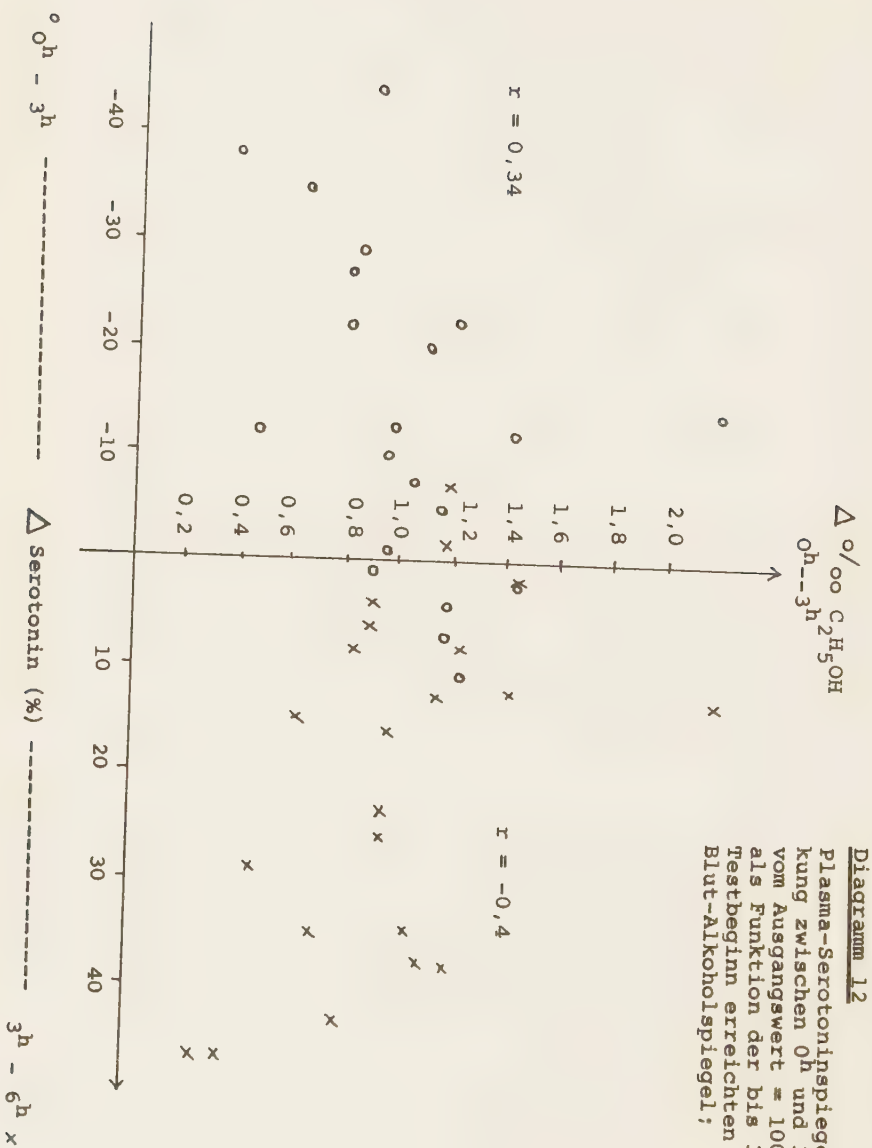


Diagramm 11

Diagramm 12

$$0^h/3^h : r = 0,48$$

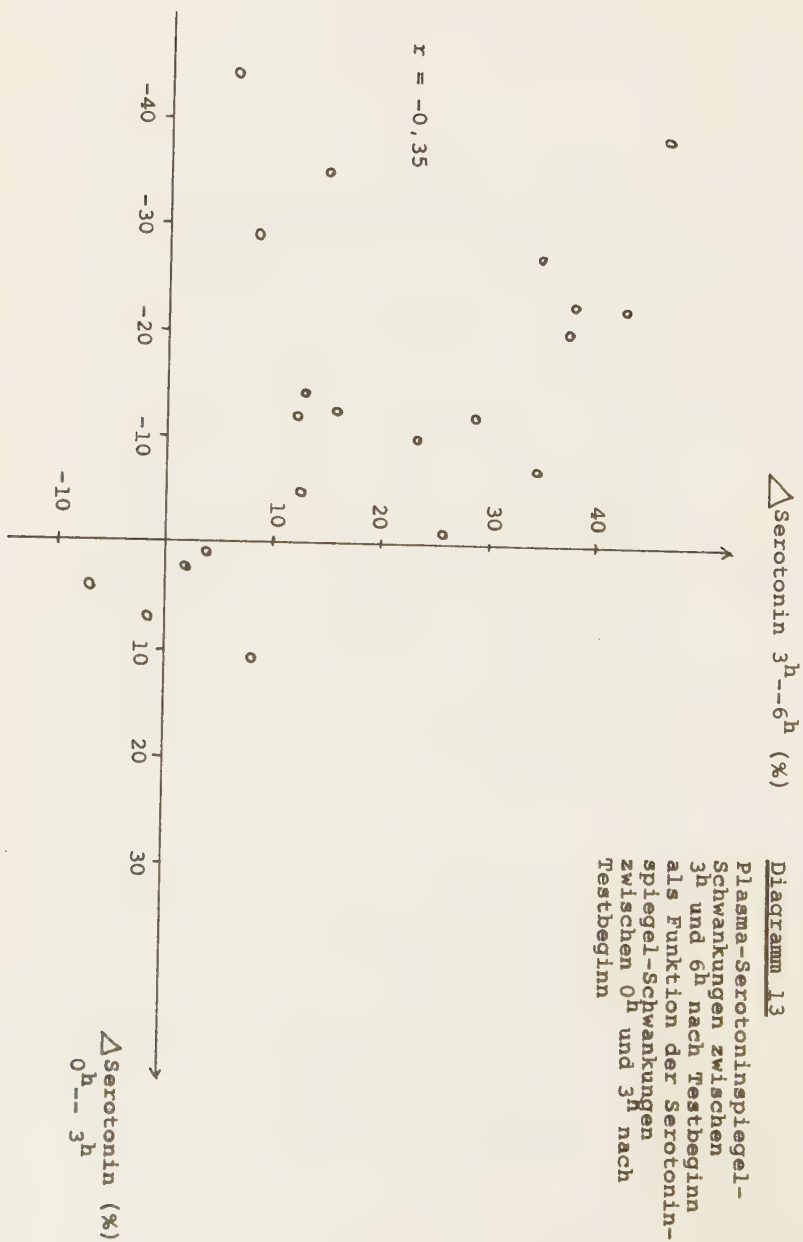
$$0^h/3^h : r = 0,34$$

$$3^h/6^h : r = -0,47$$

$$3^h/6^h : r = -0,4$$

Ein Regressionskoeffizient $r=1$ hätte einen strikt linearen Zusammenhang der beiden Größen indiziert. Ein solch einfacher Zusammenhang erscheint höchst unwahrscheinlich, zumal stets in Rechnung zu ziehen ist daß es sich bei der untersuchten Relation ja auch um eine nur partiell lineare Funktion handeln könnte, z.B. mit asymptotischen Hyperbelcharakter. Ein Regressionskoeffizient $r=0$ hätte andererseits einen Zustand totaler Unabhängigkeit indiziert. Dies dürfte aufgrund der vielen Verbindungen, die der Alkohol- und Serotonin-Metabolismus miteinander eingehen, ebenso unwahrscheinlich sein. Andererseits verbietet sich bei solch niedrigen Regressionskoeffizienten, wie wir sie gefunden haben, das Anlegen einer Regressionsgeraden ohne, daß weitere Indizien für eine lineare Abhängigkeit vorliegen.

Deshalb wurde ein drittes Punktwolkendiagramm erstellt, Diagramm 13. Hier wurde eine Korrelation gesucht zwischen initialer Serotoninspiegelschwankung und dem in der darauffolgenden Meßperiode drei bis sechs Stunden nach Versuchsbeginn (21.00 Uhr bis 24.00 Uhr) gezeigten Konzentrationsverlauf. Eine solche Korrelation wird durch die Diagramme 7 und 8 wahrscheinlich gemacht. Oftmals sind starke initi-



als Serotoninabfälle von einer entsprechend starken Gegenregulation gefolgt. In Diagramm 8 finden sich sogar eine ganze Reihe von überproportionalen Gegenschwankungen. Aber auch dies dritte Punktwolkendiagramm zeigt eine unspezifische Verteilung, der Regressionskoeffizient dieser Punktwolke ist $r = 0,35$. Eine von der vorhergehenden Schwankung einfach abhängige, z.B. proportionale Gegenregulation wird hierdurch nicht unterstützt. Dies läßt andererseits aber auch eine Regressionsgerade in den oben diskutierten Diagrammen in ungünstigem Licht erscheinen.

Die Frage nach einer Dosisabhängigkeit der stattfindenden Plasma-Serotoninspiegelschwankungen von der wirksamen Blut-Alkoholkonzentration läßt sich somit nicht mit einem einfachen linearen Zusammenhang beantworten.

3.2.3. Die Serotoninspiegelschwankung als Regulationsstörung

Neben dem überwiegenden Typus labiler Serotonin-Zeitverläufe zeigte sich in unseren Versuchen des öfteren ein wesentlich stabilerer, beinahe linearer Konzentrationsverlauf. Man betrachte die individuellen Diagramme (Siehe Anhang), vor allem aber auch Diagramm 7. Hier sind trotz teilweise rapider Anstiege der Blut-Alkoholkonzentrationen keinerlei prominente Schwankungen des Serotoninspiegels feststellbar.

In der Kurvenschar, die Kollár und Kohút für ihre Experimente mit Hunden angegeben haben, findet sich die gleiche Heterogenität des Kurvencharakters hinsichtlich einer Linearität wie in den obigen Resultaten (Siehe Bild 3).

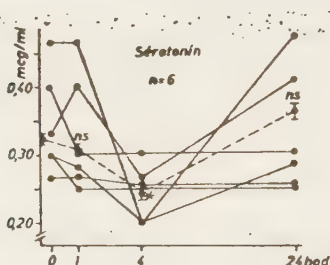


Bild 3

Nach Kollár und Kohút (16).

Blut-Serotoninspiegel von sechs Hunden, bestimmt vor, während und nach Äthanolgabe (2g/kg Körpergewicht).

Ein Teil der Kurven zeigt während der Meßperiode heftigste Schwankungen, andere hingegen verlaufen nahezu linear.

Sollte dem applizierten Äthanol tatsächlich die Eigenschaft einer Störgröße bezüglich der Plasma-Serotoninkonzentration als Regelgröße zukommen, so markieren die beiden oben geschilderten Kurventypen offensichtlich

Extreme möglicher Reaktionsweisen.

Im Falle eines linearen Kurvenverlaufes liegt eine Unempfindlichkeit der Regelgröße vor. Dabei ist die absolute Höhe der Plasma-Serotoninkonzentration anscheinend nicht von Bedeutung. Denn bei hohen Promillewerten zeigt z.B. der Proband Q ein lineares Zeitprofil auf relativ niedrigem Serotonin-Konzentrationsniveau (ca. $37 \text{ ng}/10^8$ Thrombozyten), der Proband M andererseits bei relativ hohem Serotonin-Konzentrationsniveau ($86 \text{ ng}/10^8$ Thrombozyten).

Im Falle eines abknickenden Kurvenverlaufes liegt dagegen eine Instabilität der Regelgröße vor. Der zugehörige Regelmechanismus reagiert auf die akute Irritation durch das Äthanol mit einer mehr oder weniger gedämpften Schwingung. Regelmechanismen dieser Art werden von Differentiireglern ausgeführt. Diese Regler reagieren nicht nur auf die Stärke der Störgröße, sondern vor allem auf die Geschwindigkeit ihres Einsetzens. Das bedeutet in unserem Falle eine Regelung der Plasma-Serotoninkonzentration nicht nur nach der Höhe des Blut-Alkoholspiegels, sondern zugleich nach seiner Anstiegsgeschwindigkeit (Diagramm 7 und 8 : G,H,C,P). Eine Abhängigkeit von der Höhe der Ausgangskonzentration des Plasma-Serotonin liegt aber auch hier nicht vor. Dieser labile Typus der Regulation tritt sowohl bei hohen wie bei niedrigen Anfangswerten des Serotonins auf.

Unter Annahme dieser These stellt eine Mittelung über alle Kurven also nur den Kurventyp dar, mit dem ein für das oben gewählte Probandengut durchschnittlicher Stellvertreter reagieren würde. Statistische Signifikanz der Abweichungen vom Linearverlauf indiziert also unter diesen Vorzeichen nur, wie weit sich im Durchschnitt des Probandengutes die Plasma-Serotoninregulation vom Typus der völligen Unbeeinflussbarkeit weg in Richtung auf denjenigen der starken Beeinflussbarkeit durch Äthanol bewegt hat. Bei Wahl eines anderen Probandengutes, z.B. nach spezifischen pathologischen Kriterien, würde man demzufolge völlig andere Durchschnittswerte erhalten. Wählt man diese Kriterien so, daß eine Beeinflussbarkeit des Plasma-Serotonin durch Äthanol wahrscheinlich ist, so erhielte man sicher größere statistische Signifikanz. Dies könnte der Fall sein bei Patienten, die unter einer Alkohol-getriggerten Migräne leiden. Eine Versuchsdurchführung in vivo stößt allerdings auf begreifliche Schwierigkeiten.

Durch ihre Untersuchung über das Plasma-Serotonin von Migräne-Patienten vor, während und nach einer Attacke stellten Anthony, Hinterberger und Lance eine deutliche Abnahme der Serotoninkonzentration mit Beginn der Attacke fest (1). Im Gegensatz zu den Regulationsmechanismen, die in den obigen Versuchen zur Wirkung gekommen sein könnten, tritt eine Erholung des Serotoninspiegels des Migränapatienten aber erst sehr spät,

nämlich nach Ende der Attacke ein. Noch ein weiterer Unterschied der beiden Zeitprofile fällt auf. Es ist denkbar, daß der leichten Anhebung des Plasma-Serotoninspiegels im "pre-headache"- Stadium eine größere Signifikanz zukommt (Siehe Bild 1). Hierzu ist in der Literatur bisher kein Hinweis zu finden. In diesem Falle würde die Regulation des Plasma-Serotonin bei der Migräne ein anderes Bild zeigen als das in unseren Versuchen sich andeutende. Andererseits konnten wir genau wie bei der Triggerung einer Migräneattacke für den Serotoninabfall eine Unabhängigkeit von der vereinnahmten Alkoholdosis konstatieren. Dies wiederum kann man als Hinweis auf eine gleichartige Regulation auffassen. Bei solcher Auffassung ist die Plasma-Serotonin-Regulation der Migräneattacke so zu beschreiben, daß es nach initialem Abfall zu überhaupt keiner Gegenregulation kommt und sich die Serotoninkonzentration erst sehr spät wieder auf normale Werte hebt. (Siehe Bild 4)

Die Subsummierung unter dem Stichwort Plasma-Serotoninregulation läßt die Frage nach der Pathogenese bewußt offen, sowohl was eine mögliche Äthanol-Interaktion wie auch die immer noch umstrittene Rolle des Serotonin bei der Migräne angeht. Äthanol beeinflusst die Plasma-Serotoninregulation sicherlich auf höchst komplexen Wegen; denn die Hinweise auf eine Wechselwirkung der beiden Stoffe betreffen die unterschiedlichsten Regionen und Funktionssysteme des Körpers. In der

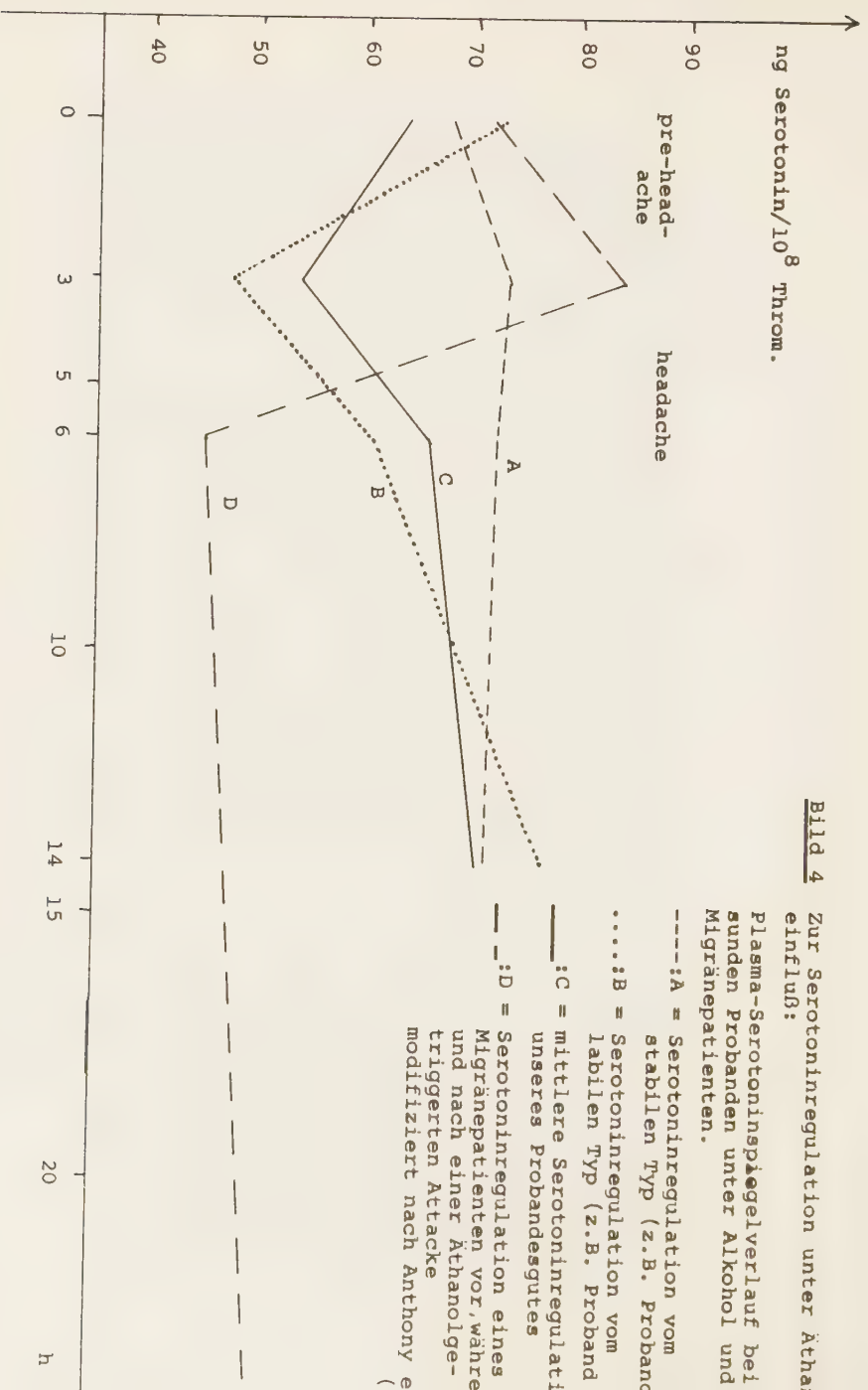


Bild 4 Zur Serotoninregulation unter Athanol einfluß:

Plasma-Serotoninspiegelverlauf bei unseren Probanden unter Alkohol und Migränepatienten.

Literatur finden sich sowohl Arbeiten über Interaktionen der beiden Stoffe in der Peripherie (6,12,22), wie solche, die ihre Wechselwirkungen in den zentralen Steuerungsorganen zum Ziele haben (31,14,21). Es erhebt sich die Frage, inwieweit periphere Vorgänge vielleicht nur Begleiterscheinungen oder sogar Folgen zentraler Interaktionen sein können.

Rosenfeld fand 1960 nach Gabe von 100g Äthanol an Menschen eine verminderte Ausscheidung von 5-Hydroxyindolessigsäure, dem Hauptabbauprodukt des Serotonin (5-Hydroxytryptamin) (23). Ebenfalls 1960 zeigte die Arbeitsgruppe um Olson, daß dieser Befund für chronische Alkoholiker noch viel nachhaltiger zutrifft (19). Später konnte nachgewiesen werden, daß dies durch eine Veränderung des Serotoninkatabolismus zustande kam. Denn gleichzeitig mit einer verminderten Ausscheidung 5-Hydroxyindolessigsäure kommt es zu einer vermehrten Exkretion von 5-Hydroxytryptophol (6). Das unter Alkoholdigestion in der Leber vermehrt gebildete NADH bewirkt eine Verdrängung des oxidativen Abbaus des Serotonins zugunsten eines reduktiven Weges (7,9). Neben dieser Veränderung des Serotoninkatabolismus durch Alkohol kommt es aber zugleich zu deutlicher Beeinträchtigung der Hauptspeicher des Serotonins in der Peripherie. Die Thrombozyten sind im Falle des chronischen Alkoholkonsums nicht nur vermindert (12), sondern weisen auch eine Reihe von Veränderungen auf (3,32,4). Insgesamt ist im Falle des chronischen Alkoholismus ihre Funktion als Serotoninspeicher

deutlich beeinträchtigt (22).

Die Befunde über einen Einfluß von Äthanol oder seines Hauptmetaboliten Azetaldehyd auf den neurohumoralen Aminmetabolismus lassen bisher kein einheitliches Bild entstehen. Eine ausführliche Besprechung der Literatur findet sich bei Feldstein (10) bzw. Truitt und Walsh (33).

Aus der neueren Literatur seien zwei Arbeiten angeführt; sie stehen als sichere Beispiele für den Eingriff von Äthanol in zentrale serotoninerge Regulationszentren.

Smith, Engelsher und Crofford (28) untersuchten die pharmakologische Eigenschaft des Äthanol, eine Atemdepression auszulösen. In ihren Versuchen an Mäusen machten sie hierfür eine zentrale serotoninerge Vermittlung sehr wahrscheinlich. Die Spezifität dieser Vermittlung wiesen sie auf mehrfachen Wege nach: mit p-Chlorphenylalaninmethylester, einem Inhibitor der Tryptophanhydroxylase, als Serotonin-Syntheseblocker; mit Reserpin, einem Entlader der Serotoninspeicher; in beiden Fällen kam es zu keiner Atemdepression. Andererseits war diese Hemmung der Äthanolwirkung rückgängig zu machen durch intraperitoneale Gabe von 5-Hydroxytryptophan, einem Serotonin-Vorläufer. Diese pharmakologische Beeinflussung war nicht möglich im Falle der Atemdepression, die durch Methadom oder ein Barbiturat ausgelöst wurde.

Pohorecky, Brick und Sun (20) untersuchten eine andere Eigenschaft des Äthanol, nämlich seinen Effekt auf die Körpertemperatur. Ihre Versuche waren den gerade geschilderten im Prinzip analog gestaltet. Es wurden lediglich andere Pharmaka verwendet. Auf diese Weise konnten sie wahrscheinlich machen, daß in Ratten der temperaturerniedrigende Effekt des Äthanol durch eine verminderte Stimulierung von Serotonin-Rezeptoren zustande kommt.

Dieser Ausschnitt aus der Palette der Interaktion, die zwischen ingestiertem Äthanol und Serotonin auftreten, wird noch verkompliziert durch hiervon unabhängige Parameter. Selten wird in der Literatur näher eingegangen auf die Relation zwischen thrombozytengespeichertem und freiem Plasma-Serotonin (29), oder die Abhängigkeit des Serotoninspiegels von Nahrungsgewohnheiten (35). Wie oben geschildert zeigt der Serotoninspiegel schon physiologischerweise relativ starke circadiane Rhythmen. Alle diese Parameter verschleiern eine mögliche klare Beziehung zwischen Äthanolingestion und Serotoninregulation.

Unsere Studie zeigt klar, daß Äthanol die Plasma-Serotoninregulation zu beeinflussen vermag. Es bleibt aber angesichts der verschiedenen Zeitprofile fraglich, ob dies als Argument für die von Anthony, Hinterberger und Lance vorgeschlagene Serotonintheorie zu werten ist. Entschieden werden könnte dies wohl erst durch eine Alkohol-

Studie mit Migränepatienten, z.B. als Inkubationsversuch der Thrombozyten mit Äthanol.

Andererseits konzentriert sich das Interesse der Forschung heute in starkem Maße auf zentrale Auslösemechanismen des Migräneschmerzes (27). Aber auch hier sind Untersuchungen über thrombozytengespeichertes Serotonin von Interesse. Nach Stahl (30) können nämlich Thrombozyten in vieler Hinsicht als der Untersuchung gut zugängliche Neuronenmodelle stehen. Insoweit vermitteln sie also auch Einblicke in sonst typischerweise zentrale Phänomene.

4. Zusammenfassung

In der Literatur wird seit geraumer Zeit eine Beeinflussung serotoninerger Mechanismen durch Äthanol diskutiert. Serotoninerge Auslösemechanismen peripherer Art werden von verschiedenen Autoren auch in der Pathogenese der Migräne postuliert. Nun ist bekannt, daß Alkohol bei vielen Migränepatienten eine Attacke auszulösen vermag. In diesem Kontext stellt sich die Frage, ob die Wirkung des Äthanols als Triggerfaktor vielleicht in einer Beeinflussung der Thrombozyten liegt, welche die Hauptspeicher des Serotonin in der Peripherie sind. Ein dementsprechender in-vivo-Versuch bei Migränepatienten stößt auf begreifliche Schwierigkeiten. Daher wandten wir uns als Pilotstudie für spätere Projekte der Untersuchung gesunder Probanden zu. Denn bisher war es nicht bekannt, ob eine kurzzeitige, rasche Äthanolapplikation etwa schon hier eine Wirkung auf den Serotoninmetabolismus ausübt, z.B. durch Mediation der Thrombozyten. Somit stellten sich uns zwei Fragen:

- Reagiert ein gesunder Serotoninmetabolismus auf kurzfristige Äthanolanwesenheit im Blut?
- Läßt sich im Falle einer Reaktion eine Dosis-Wirkung-Beziehung zeigen?

Für unsere Untersuchung wurden 21 gesunde Probanden beiderlei Geschlechts im Alter zwischen 20 und 40 Jahren gewählt. Von 18.00 Uhr bis 24.00 Uhr abends hatten

unsere Probanden Gelegenheit, alkoholische Getränke zu sich zu nehmen. Durch Blutentnahme wurden die Plasma-Serotoninkonzentration und der Blut-Alkoholgehalt um 18.00 Uhr, 21.00 Uhr, 24.00 Uhr und am nächsten Morgen um 8.00 Uhr bestimmt.

Als wesentlichstes Ergebnis zeigt unsere Untersuchung, daß sich - über die Gesamtgruppe gemittelt - innerhalb von drei Stunden nach Versuchsbeginn ein statistisch signifikanter Abfall der Plasma-Serotoninkonzentration ergab (student-t-test, $2p < 0,05$). Sechs Stunden nach Versuchsbeginn hatte sich der Plasma-Serotoninspiegel wieder auf normalen Werten stabilisiert.

Durch Vergleich mit der Literatur konnte für dieses Phänomen eine Schwankung im Rahmen der normalen circadianen Rhythmik ausgeschlossen werden. Das Ausmaß der Konzentrationsschwankungen - bis zu 40% - bewegte sich in den Größenordnungen, wie sie auch unter Migräneattacken gefunden werden.

Eine Dosis-Wirkung-Beziehung im Sinne einer Abhängigkeit der Konzentrationsschwankung des Plasma-Serotonins vom Blut-Alkoholgehalt überprüften wir durch drei Punktwolkendiagramme. Durch Berechnung der Regressionskoeffizienten können wir konstatieren: Eine einfache, z.B. lineare Dosis-Wirkung-Beziehung läßt unsere Untersuchung nicht zu.

Es scheint dem Äthanol aber die Eigenschaft einer Störgröße bezüglich der Plasma-Serotoninkonzentration als Regelgröße zuzukommen. Die Beeinflußbarkeit war aber bei unseren Probanden recht unterschiedlich ausgeprägt. Hieraus darf gefolgert werden, daß zum Mindesten bei vielen der gesunden Probanden starke Kontrollmechanismen des Plasma-Serotoninspiegels vorliegen.

Nicht so bei der Migräne, wie viele Autoren demonstrieren.

Eine Schwäche solcher Kontrollmechanismen im Falle der Alkohol-getriggerten Migräne mit Äthanol als anstoßendem Agens scheint denkbar.

Die Literatur spiegelt die Vielfalt der Beziehungen zwischen Äthanol, den Thrombozyten und Serotonin wieder. Eine klare Beziehung zwischen Äthanolingestion und dem Metabolismus bzw. der Regulation des 5-Hydroxytryptamin ist noch nicht faßbar. Weitere Untersuchungen sind erforderlich. Ein Weg wäre die Fortführung unserer Untersuchung als Inkubationsversuch der Thrombozyten Migränekranker mit Äthanol.

5. Literaturverzeichnis

- (1) Anthony, M.; H. Hinterberger; J. W. Lance:
The possible relationship of serotonin
to the migraine syndrome.
Res. Clin. Stud. Headache 2 (1969), 29-59.
- (2) Berstad, J. R.: Total 5-hydroxyindoles in
blood related to migraine attacks.
Acta neurol. scand. 54 (1976), 293-300.
- (3) Cowan, D. H.; R. L. Graham: Studies on the
platelet defect in alcoholism.
Thromb. Diath. Haemorrh. 33 (1975), 310-327.
- (4) Cowan, D. H.; R. L. Graham; P. Shook: Hyper-
osmolality: A factor in ethanol-related
platelet dysfunction?
Sem. in Hemat. 13 (1976), 103-114.
- (5) Cumings, J. N.: The relationship of seroto-
nin and platelets in migraine.
Arch. Neurobiol. Suppl. 37 (1974), 67-75.
- (6) Davis, V. E.; H. Brown; J. A. Huff; J. L. Cashaw:
The alteration of serotonin metabolism to
5-hydroxytryptophol by ethanol ingestion in
man.
J. Lab. Clin. Med. 69 (1967), 132-140.
- (7) Davis, V. E.; H. Brown; J. A. Huff; J. L. Cashaw:
Ethanol induced alterations of norepine-
phrine metabolism in man.
J. Lab. Clin. Med. 69 (1967), 787-799.
- (8) Duritz, G.; E. B. Truitt: Importance of acet-
aldehyde in the action of ethanol on brain
norepinephrine and 5-hydroxytryptamine.
Biochem. Pharmacol. 15 (1966), 711-721.
- (9) Eccleston, D.; W. H. Reading; I. M. Ritchie:
5-hydroxytryptamine metabolism in brain
liver slices and the effects of ethanol.
J. Neurochem. 16 (1969), 274-276.
- (10) Feldstein, A.: Effect of ethanol on neuro-
humoral amine metabolism. in: The biology of
alcohol. B. Kissin (ed.). Vol 1: Biochemistry.
S. 127-159. New York-London, 1971, Plenum Press.

- (11) Gursev, D.; R.E. Olson: Depression of serotonin and norepinephrine levels in brain stem of rabbit by ethanol.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 104 (1960), 280-281.
- (12) Heck, J.; G. Gehrmann: Alkoholische Thrombozyten-depression.
Dtsche. med. Wschr. 97 (1972), 1088-1092.
- (13) Heyck, H.: Der Kopfschmerz. Differentialdiagnostik, Pathogenese und Therapie für die Praxis.
4. Aufl., S. 46. Stuttgart, 1975, Thieme-Verlag.
- (14) Kahn, A.J.; C.L. Scudder: Alcohol withdrawal effects in mice behaviorally attracted to alcohol.
J. of Studies on Alc. 39 (1976), 1572-1580.
- (15) Kanabrocki, E.L.; L.E. Scheving; F. Halberg; R.L. Brewer; T.J. Bird: Circadian variation in presumably healthy young soldiers. Document PB 228427 National Technical Information Service; US Department of Commerce, Springfield, Virginia. zit. in:
Sauerbier, I.; H.v. Mayersbach: Circadian variation in 5-hydroxytryptamine levels in human blood.
Chronobiologia 3 (1976), 131-136. Siehe (26).
- (16) Kollár, J.; A. Kohút: Influence of ethanol on serotonin level.
Vnitrni Lekarstvi 21,1 (1975), 45-48.
- (17) Lance, J.W.: Discussion of Prof. Cumming's paper.
Arch. Neurobiol. Suppl. 37 (1974), 77-84.
- (18) Machata, G.: Über die gaschromatographische Blutalkoholbestimmung.
Blutalkohol 4 (1967), 252.
- (19) Olson, R.E.; D. Gursev; J.W. Vester: Evidence for a defect in tryptophan metabolism in chronic alcoholism.
New Eng. J. Med. 263 (1960), 1169-1174.
- (20) Pohorecky, L.A.; J. Brick; J.Y. Sun: Serotonin-ergic involvement in the effect of ethanol on body temperature in rats.
J. Pharm. Pharmac. 28 (1976), 157-159.

- (21) Pohorecky, L.A.; L.S. Jaffe; H.A. Berkeley:
Effects of ethanol on serotonergic
neurons in the rat brain.
Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol. 8 (1974), 1-11.
- (22) Rolf, R.H.; D.H. Matz; G.G. Brune: Serotoninstoff-
wechsel bei chronischem Alkoholismus.
Experientia 34 (1978), 74-75.
- (23) Rosenfeld, G.: Inhibitory influence of ethanol
on serotonin metabolism.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 103 (1960), 144-149.
- (24) Rydzewski, W.: Serotonin (5-HT) in migraine:
Levels in whole blood in and between attacks.
Headache 16, 1 (1976), 16-19.
- (25) Sandler, M.; M.B.H. Youdim; J. Southgate; E. Hanington:
The role of tyramine in migraine: Some
possible biochemical mechanisms. In: Back-
ground to migraine, Third Migraine Symposium,
S. 103. London, 1970, Heinemann Medical Publ.
zit. in: J.W. Lance: Discussion of Prof. Cuming's
paper.
Arch. Neurobiol. Suppl. 37 (1974), 77-84.
- (26) Sauerbier, I.; H.v. Mayersbach: Circadian variation
in 5-hydroxytryptamine levels in human blood.
Chronobiologia 3 (1976), 131-136.
- (27) Sjaastad, O.: The significance of blood sero-
tonin levels in migraine.
Acta neurol. scand. 51 (1975), 200-210.
- (28) Smith, A.H.; C. Engelsher; M. Crofford: Respira-
tory depressant effects of ethanol: Mediation
by serotonin.
Adv. Exp. Med. Biol. 59 (1975), 407-417.
- (29) Somerville, B.W.: Platelet-bound and free sero-
tonin levels in jugular and forearm venous
blood during migraine.
Neurology 26 (1976), 41-45.
- (30) Stahl, S.M.: The human platelet.
Arch. Gen. Psychiat. 34 (1977), 509-516.
- (31) Tabakhoff, B.; W.O. Boggan: Effects of ethanol
on serotonin metabolism in brain.
J. Neurochem. 22 (1974), 759-764.

- (32) Takahashi, S.; N. Tani; H. Yamane: Monoamine oxidase activity in blood platelet in alcoholism.
Folia Psychiat. Neurol. Jap. 30,4 (1976), 455-462.
- (33) Truitt, E. B.; M. J. Walsh: The role of acetaldehyde in the actions of ethanol. in: The biology of alcohol. B. Kissin (ed). Vol 1: Biochemistry. S. 161-195. New York-London, 1971, Plenum Press.
- (34) Weissbach, H.; B. Redfield: Factors affecting the uptake of 5-hydroxytryptamine by human platelets in an unorganic medium.
J. Biol. Chem. 235 (1960), 3287-3291.
- (35) Wurtmann, R. J.; D. J. Fernstrom: Effects of the diet on brain neurotransmitters.
Nutr. Rev. 32 (1974), 193-200.

Dank

Für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die beratende Unterstützung bei Planung und Durchführung der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. Brune Dank sagen.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Rolf, wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Psychiatrischen und Nervenklinik, der den Fortgang der biochemischen Untersuchungen betreute.

Die Bestimmung der Blutalkoholwerte konnte dankenswerterweise im Institut für gerichtliche Medizin der Universität durch die Hilfe von Herrn Dr. Bohn und Frau Meik durchgeführt werden.

Lebenslauf

Am 8. Juni 1951 wurde ich als erstes von drei Kindern des Architekten Wolfgang Frieling und seiner Frau Anneliese, geb. Pues, in Münster geboren.

Nach der Einschulung 1957, dem Eintritt ins Gymnasium 1961 erfolgte 1964 ein Wohn- und Schulortwechsel nach Rheine/Westfalen aufgrund beruflicher Veränderung meines Vaters. 1969 bestand ich dort am Gymnasium Dionysianum die Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1969/70 nahm ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ein Studium der Chemie auf und absolvierte 1973 mein Vordiplom. Im selben Jahr begann ich an der Westfälischen Wilhelms-Universität mein Medizinstudium. Nach einigen Einblicken in die berufliche Praxis eines Chemikers brach ich 1974/75 das Chemiestudium ab.

1975 heiratete ich die Studentin Elisabeth Willers aus Rheine.

Nach bestandener Ärztlicher Vorprüfung absolvierte ich 1976 den ersten Teil, 1978 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung.

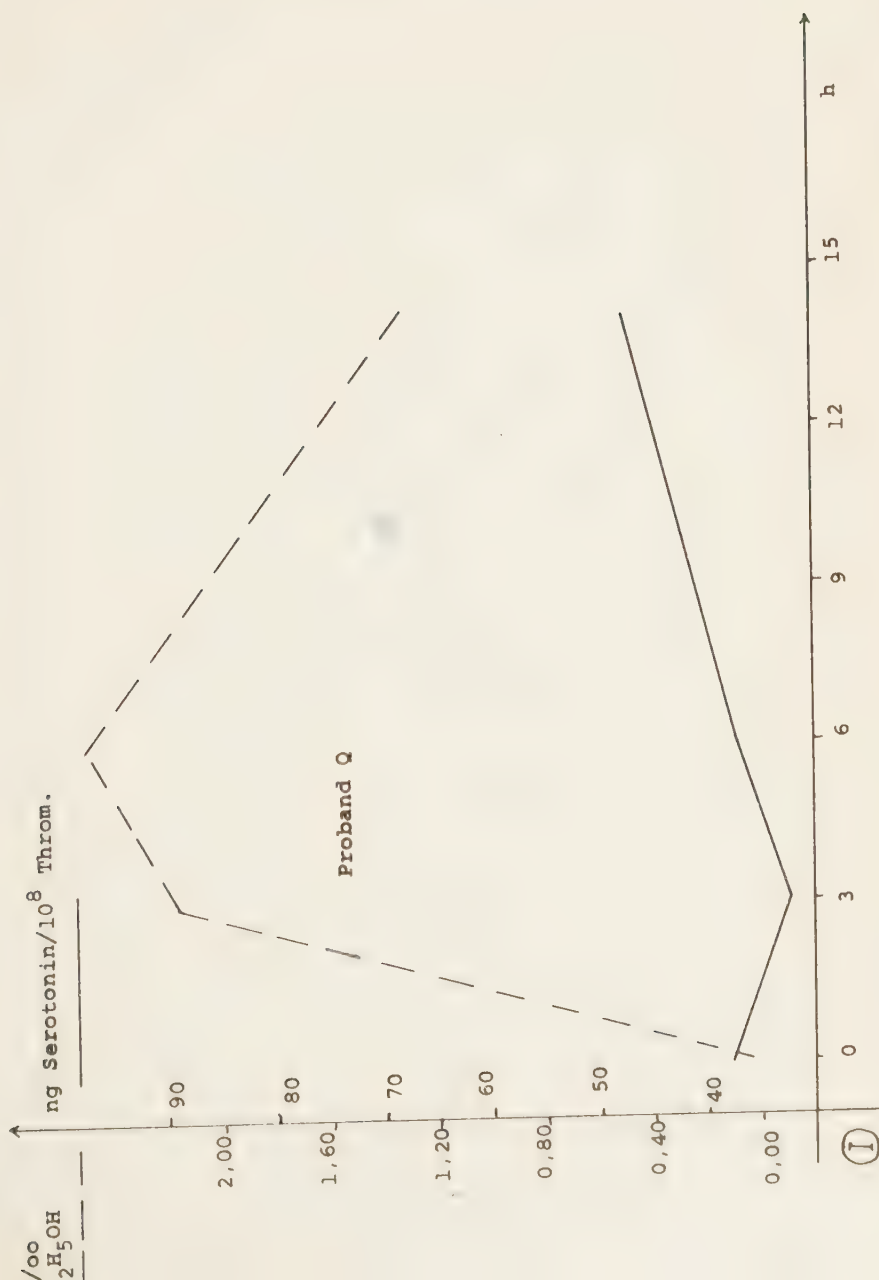
Vom Herbst 1978 bis Herbst 1979 war ich als Assistent im Praktischen Jahr in Bielefeld-Bethel beschäftigt.

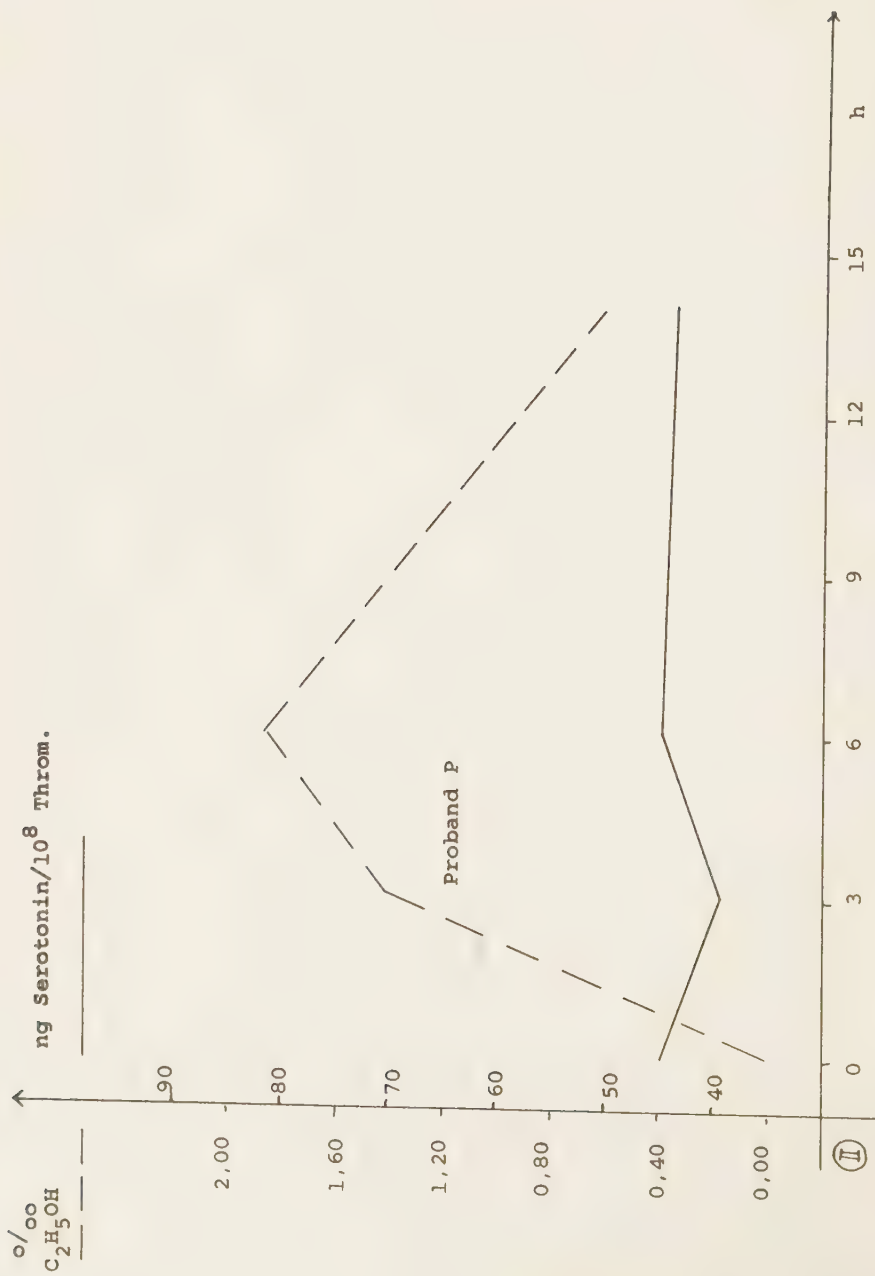
Im Oktober 1979 bestand ich dort die mündliche Abschlußprüfung und beendete mein Studium mit dem dritten Teil der Ärztlichen Prüfung.

Im November 1979 erlangte ich die Ärztliche Approbation.

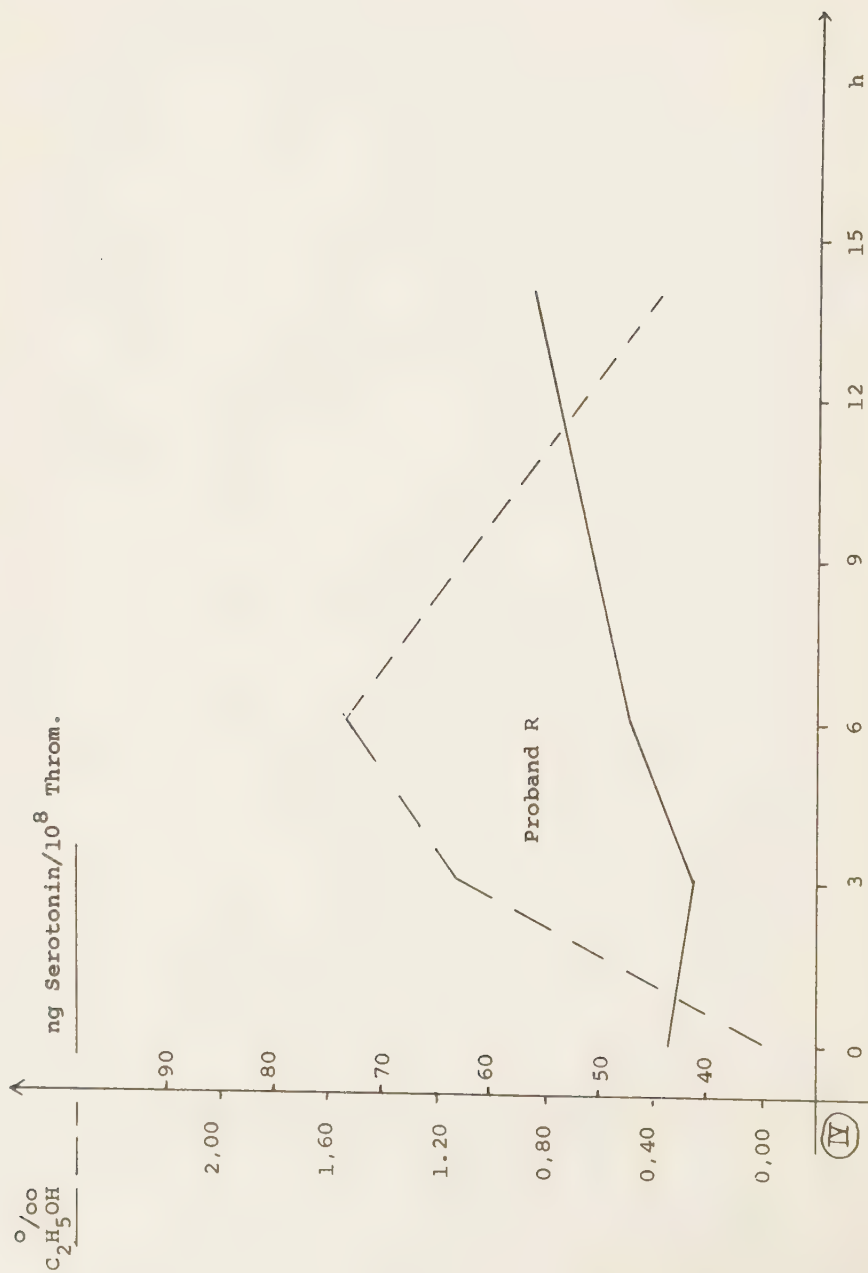
A n h a n g

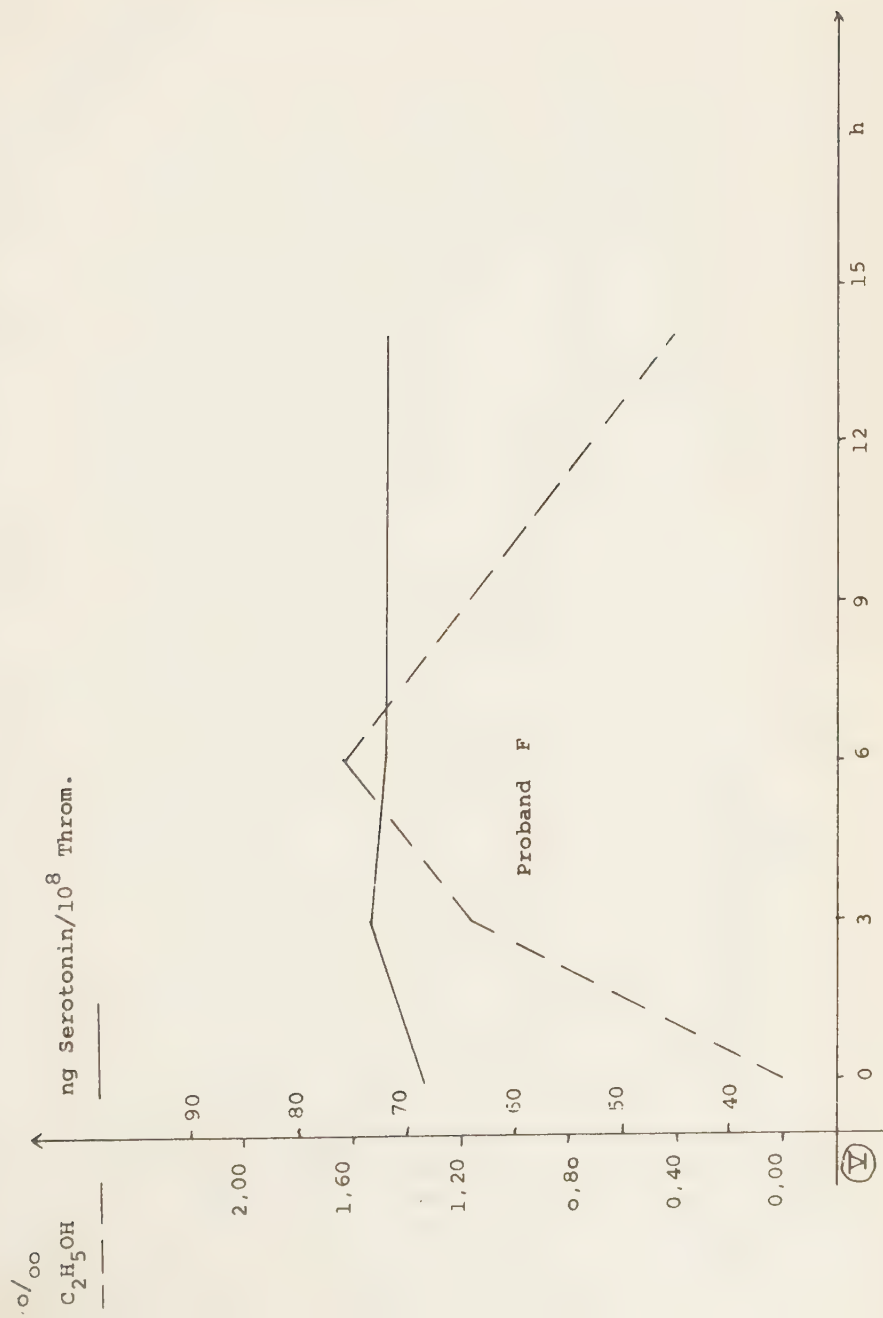
I.

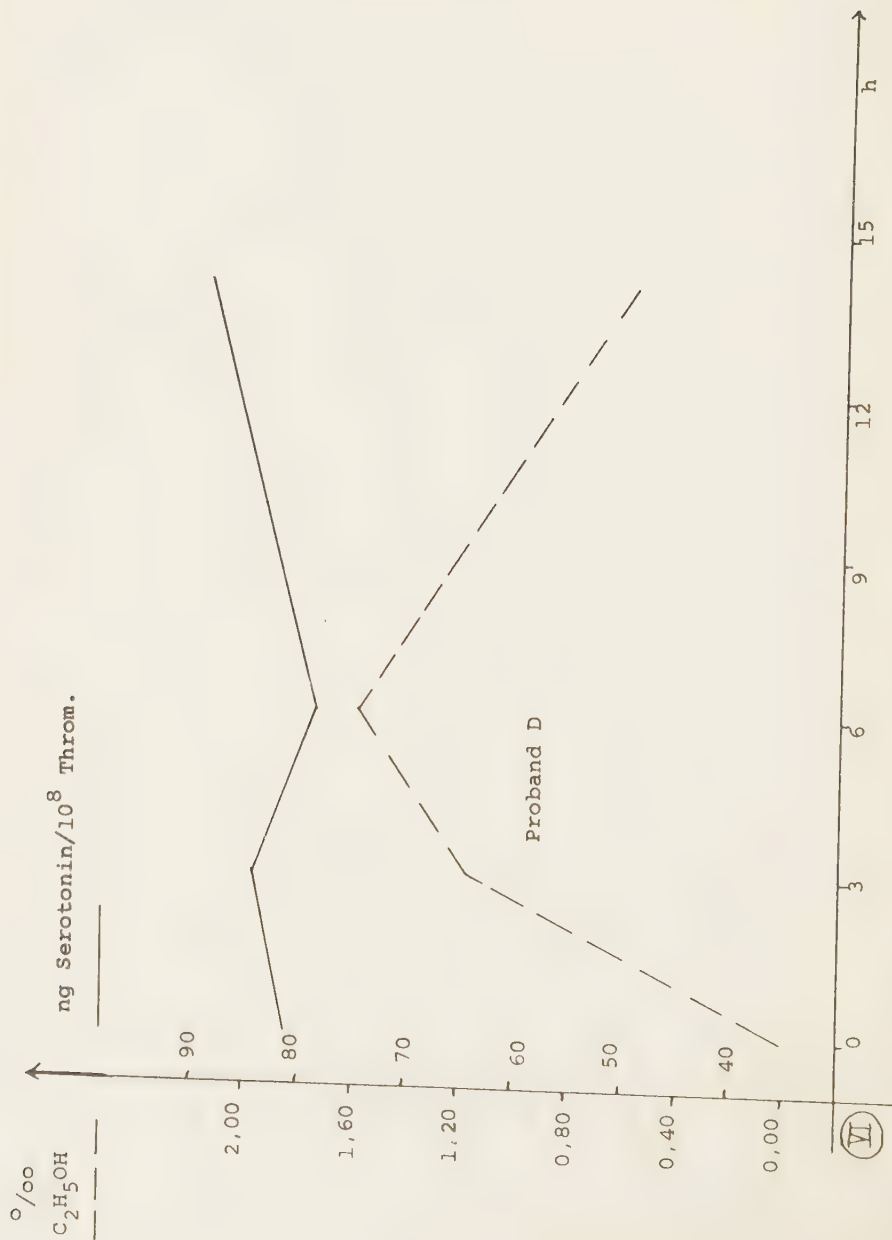








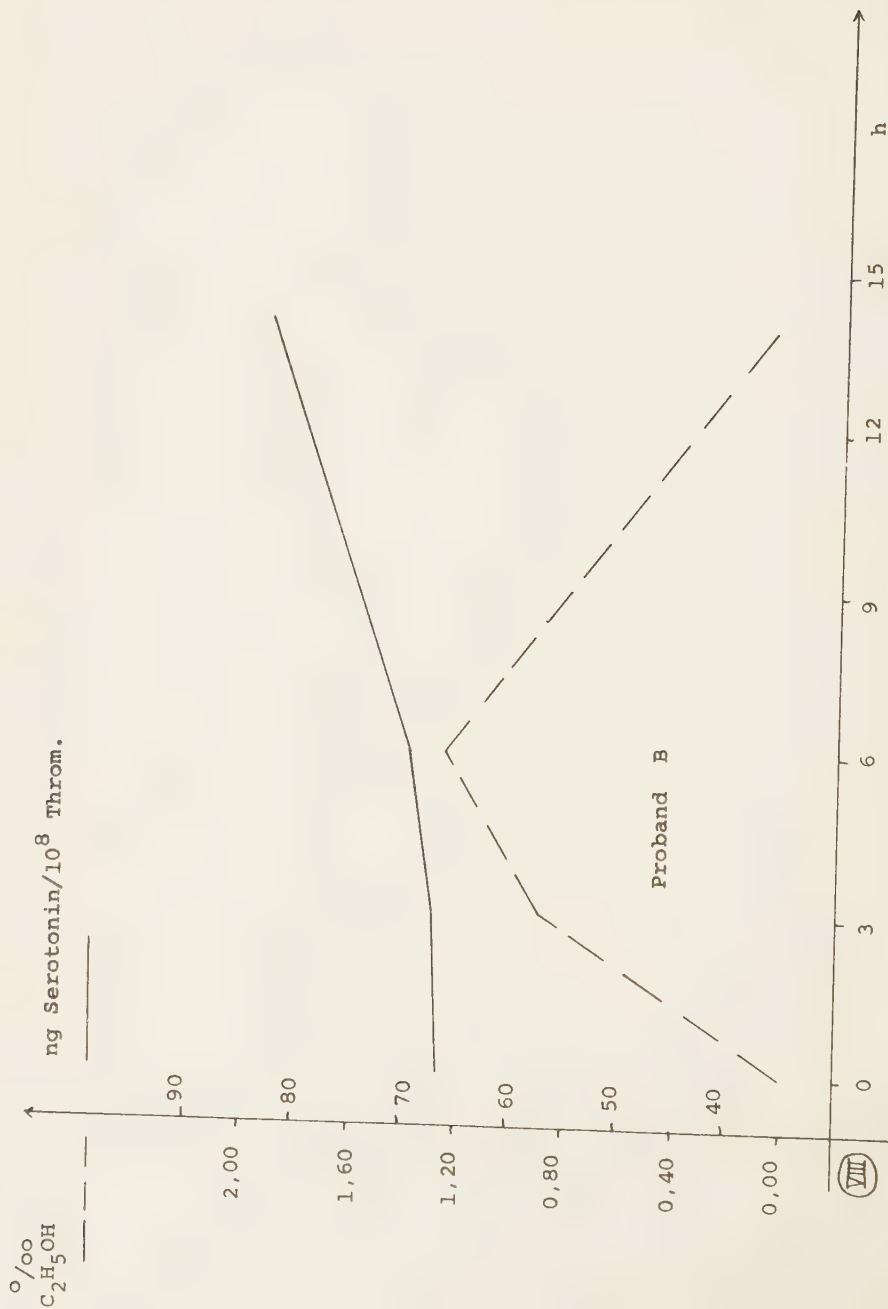


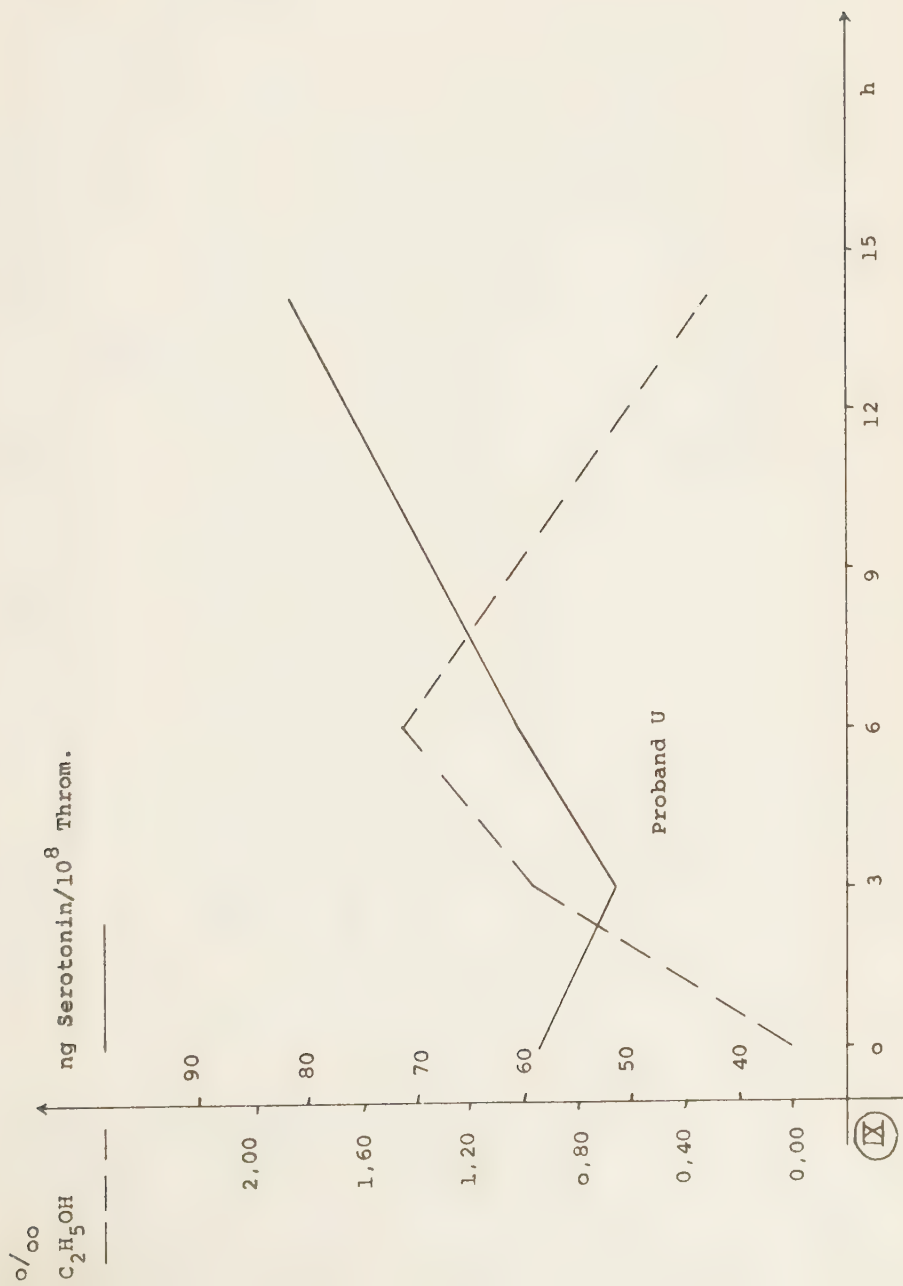


$\frac{o}{oo}$
 C_2H_5OH

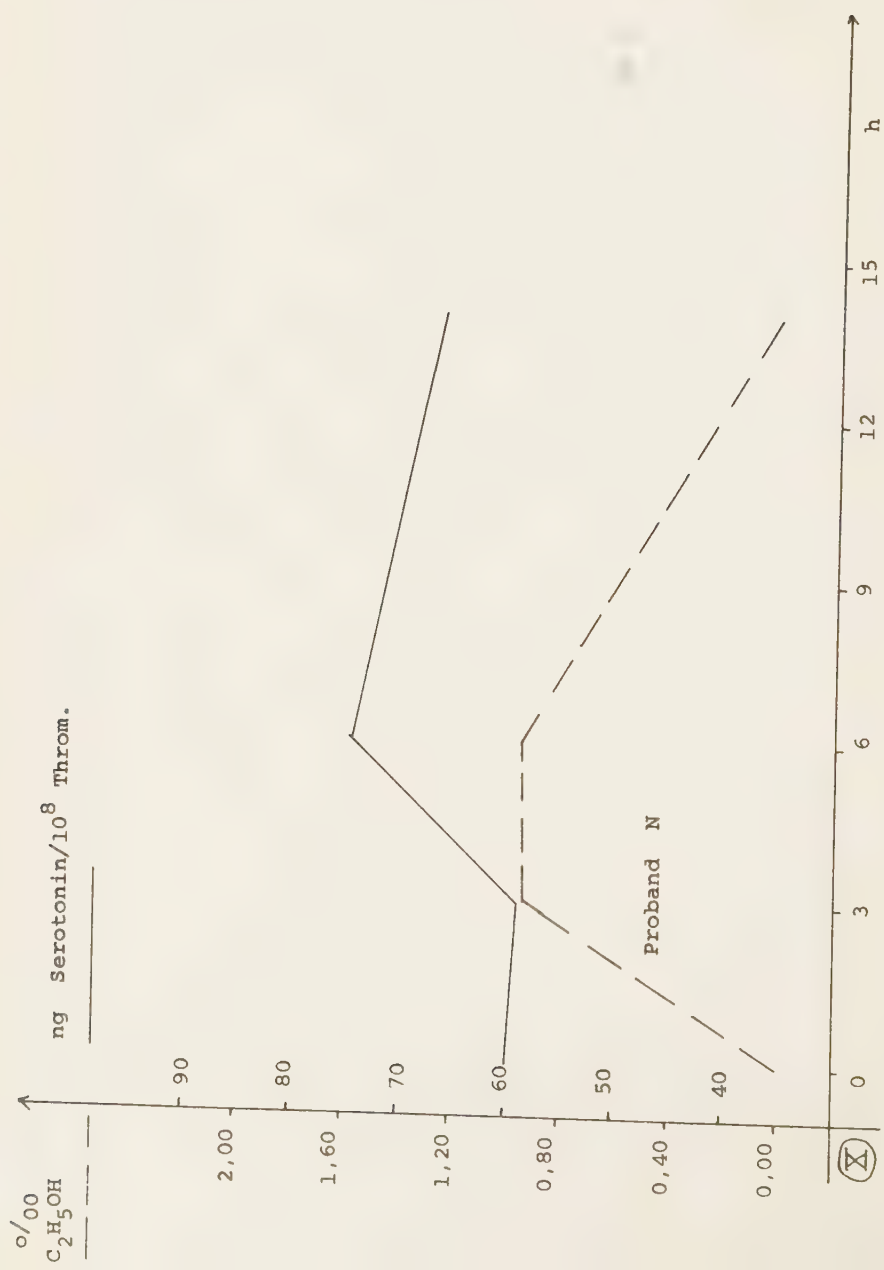
ng Serotonin/ 10^8 Throm.

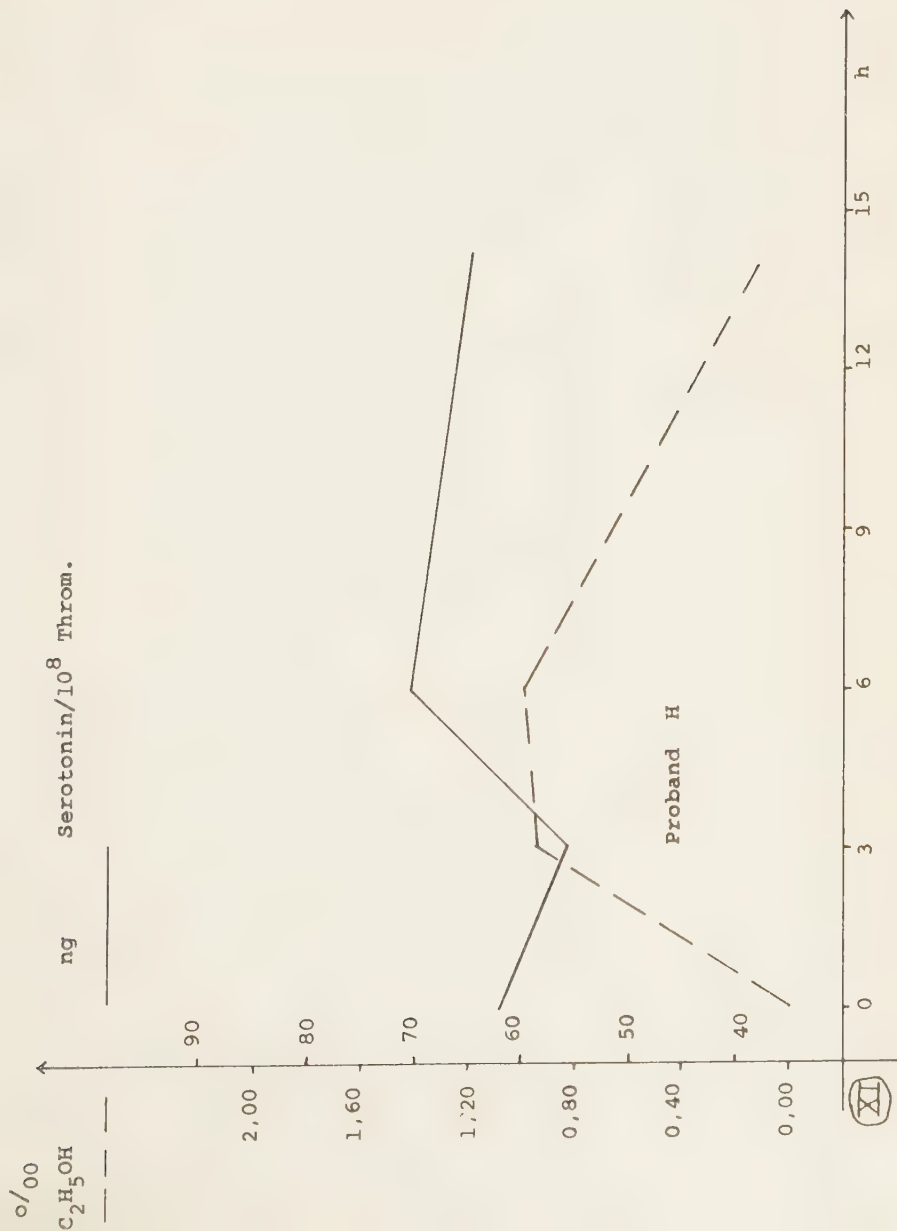


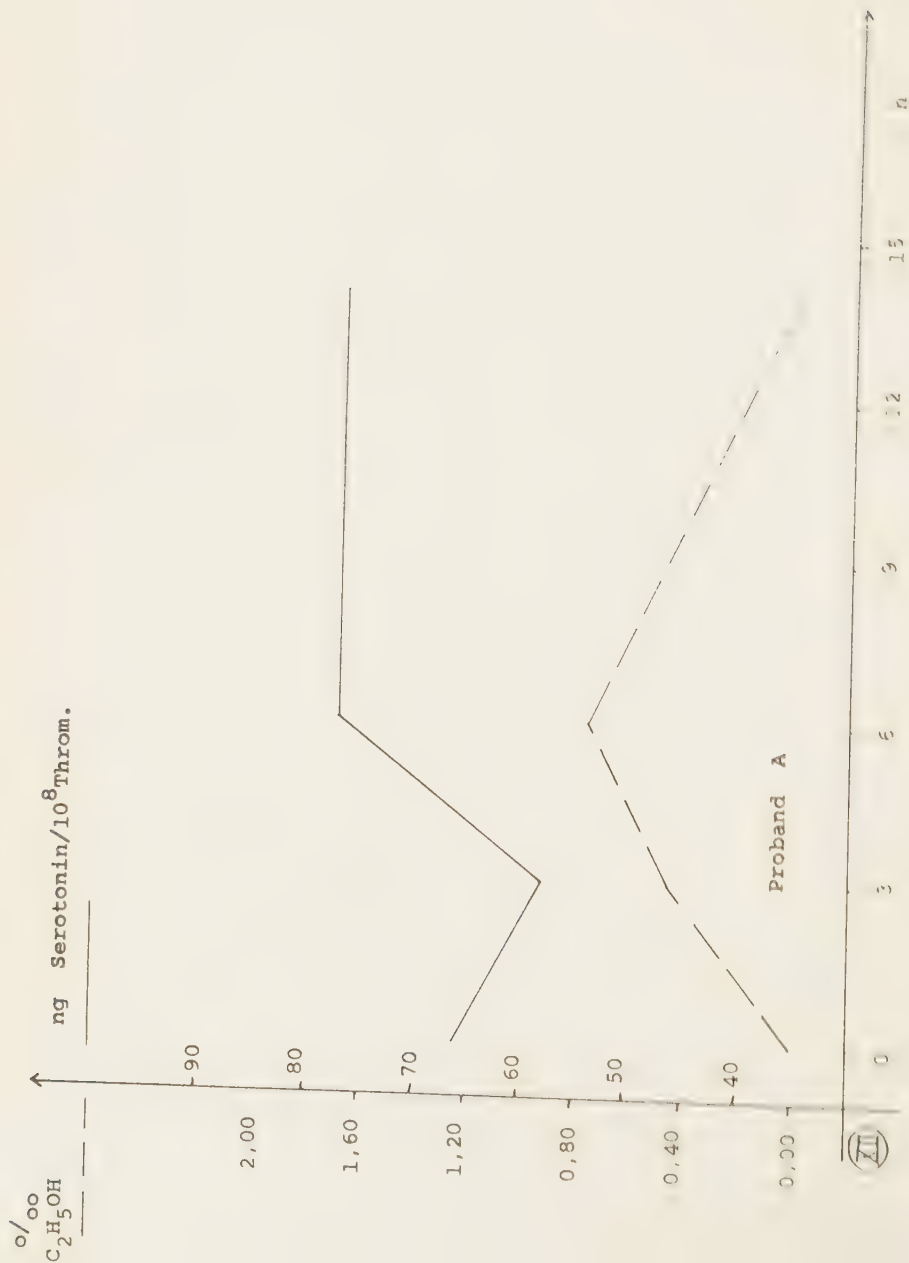


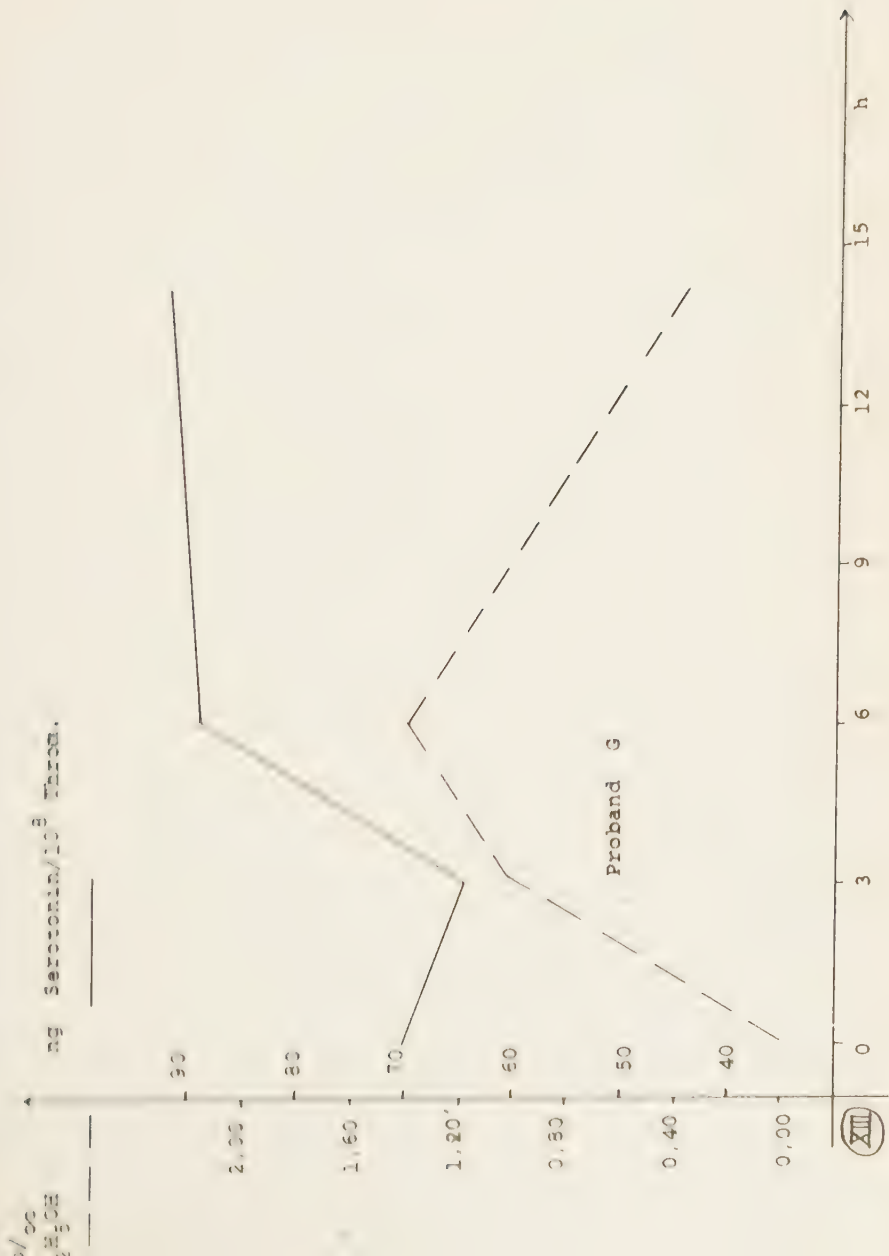


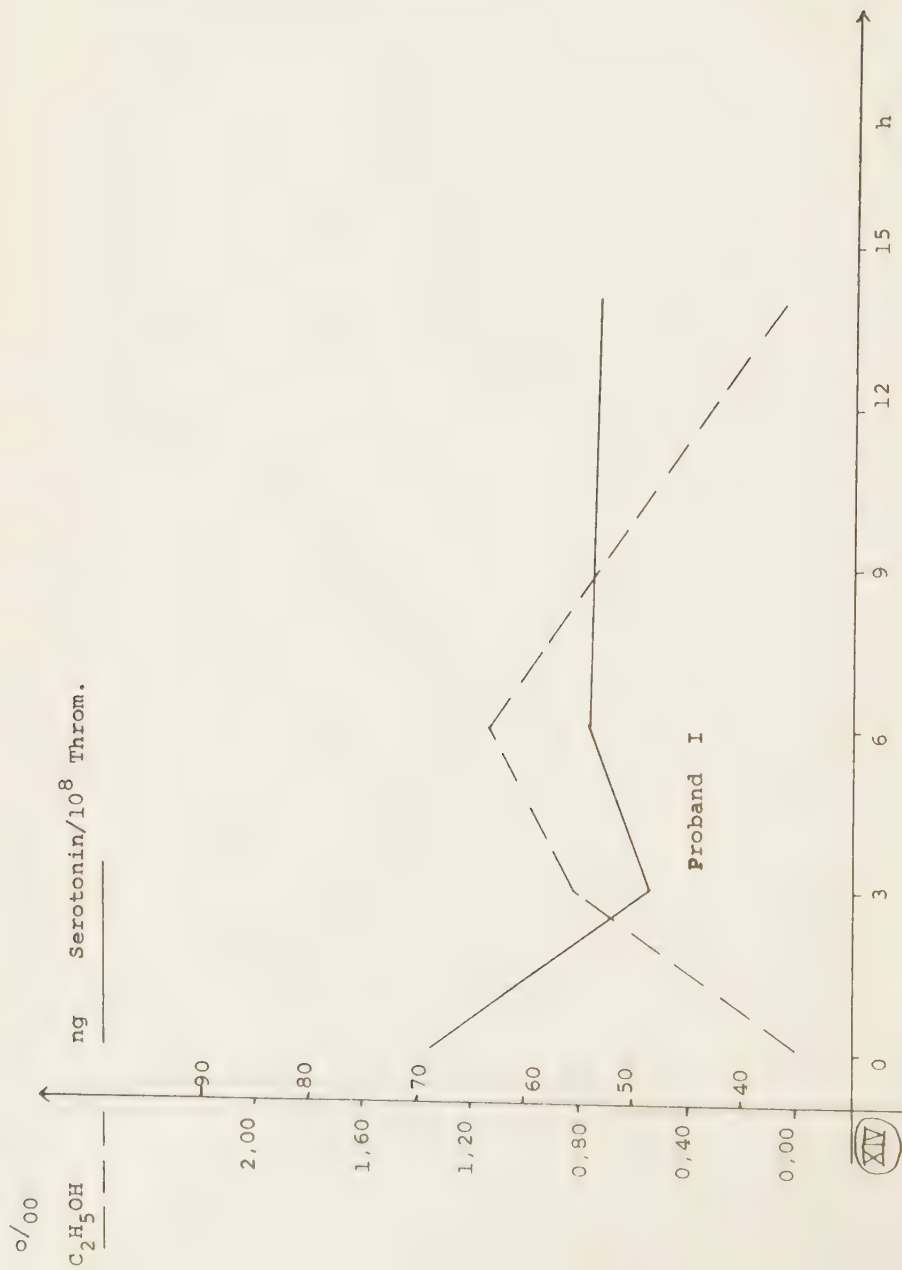
X.

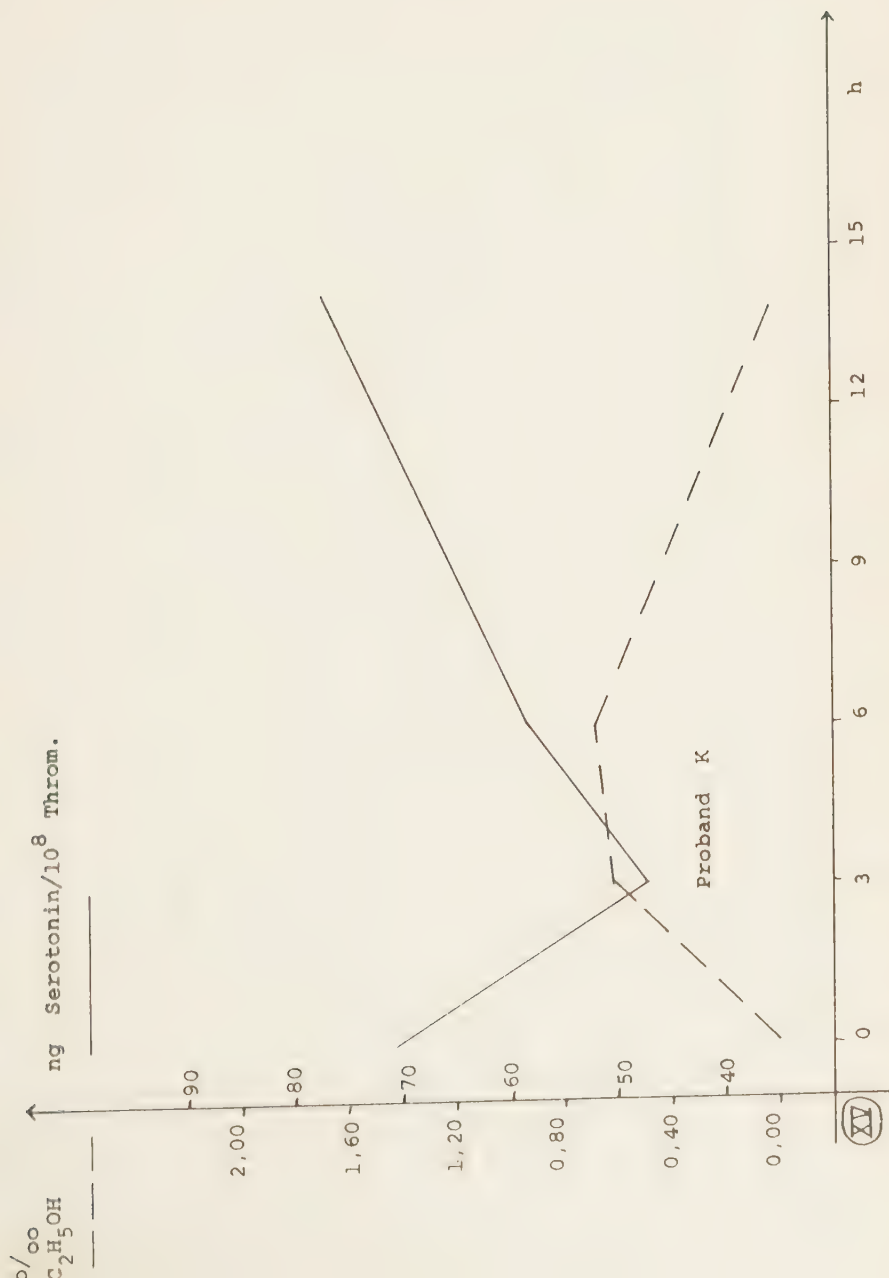


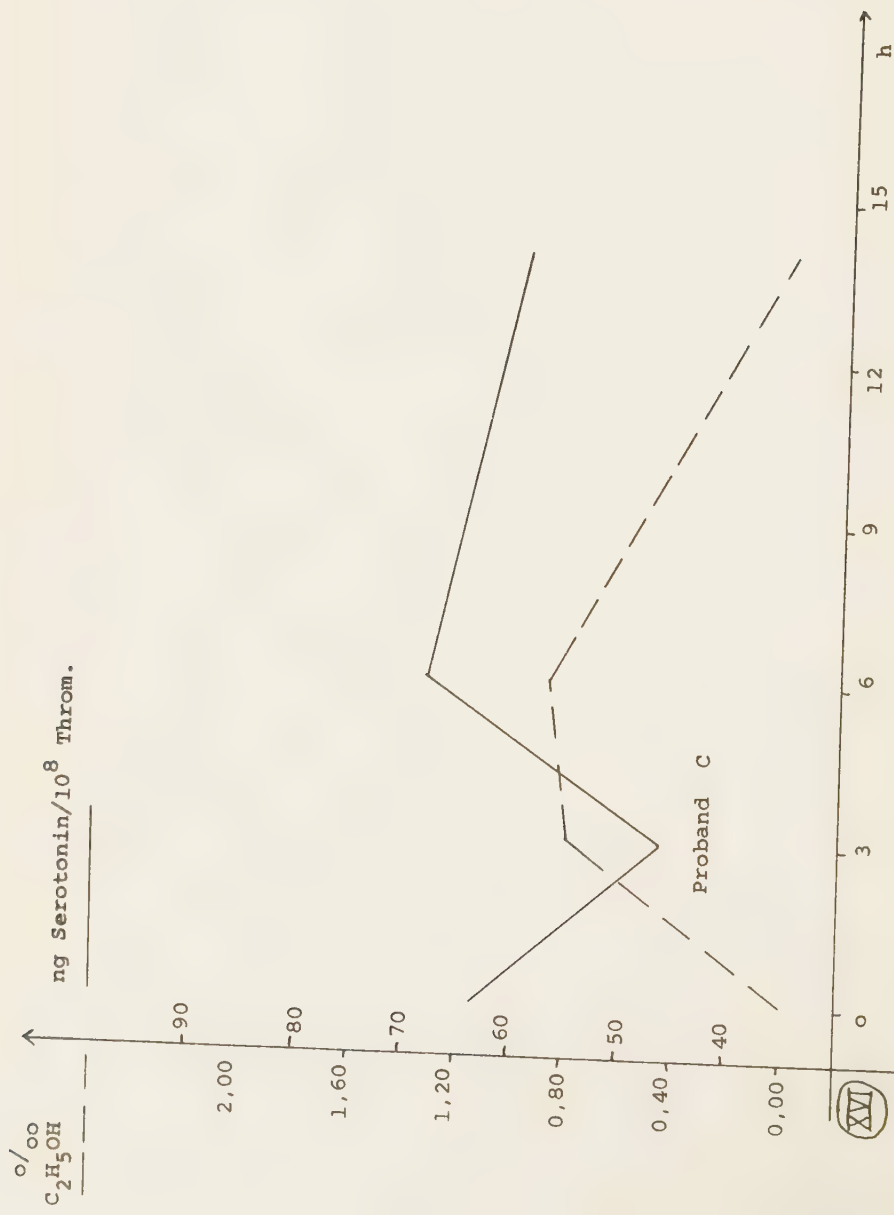








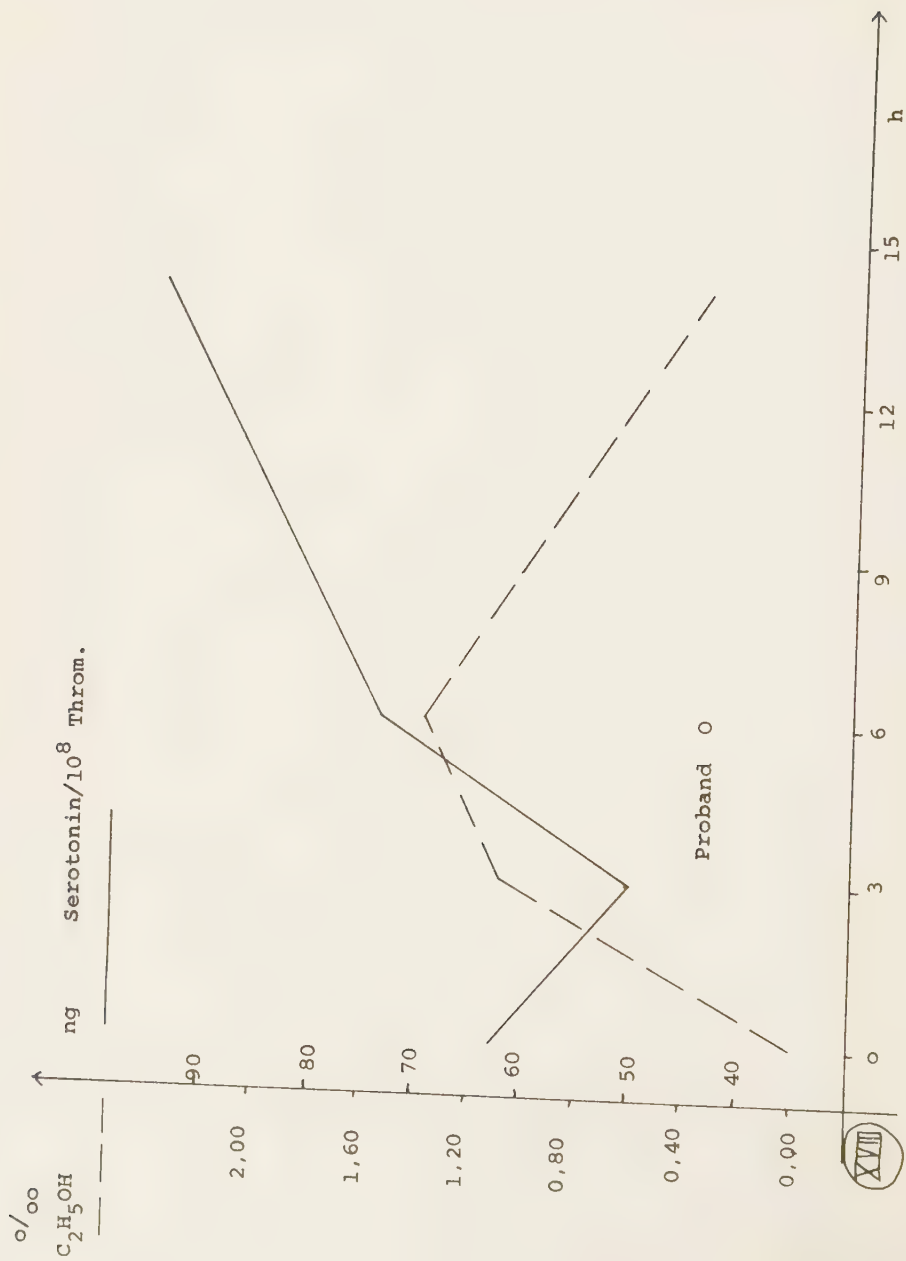




$\frac{o}{oo}$
 C_2H_5OH

ng Serotonin/ 10^8 Throm.



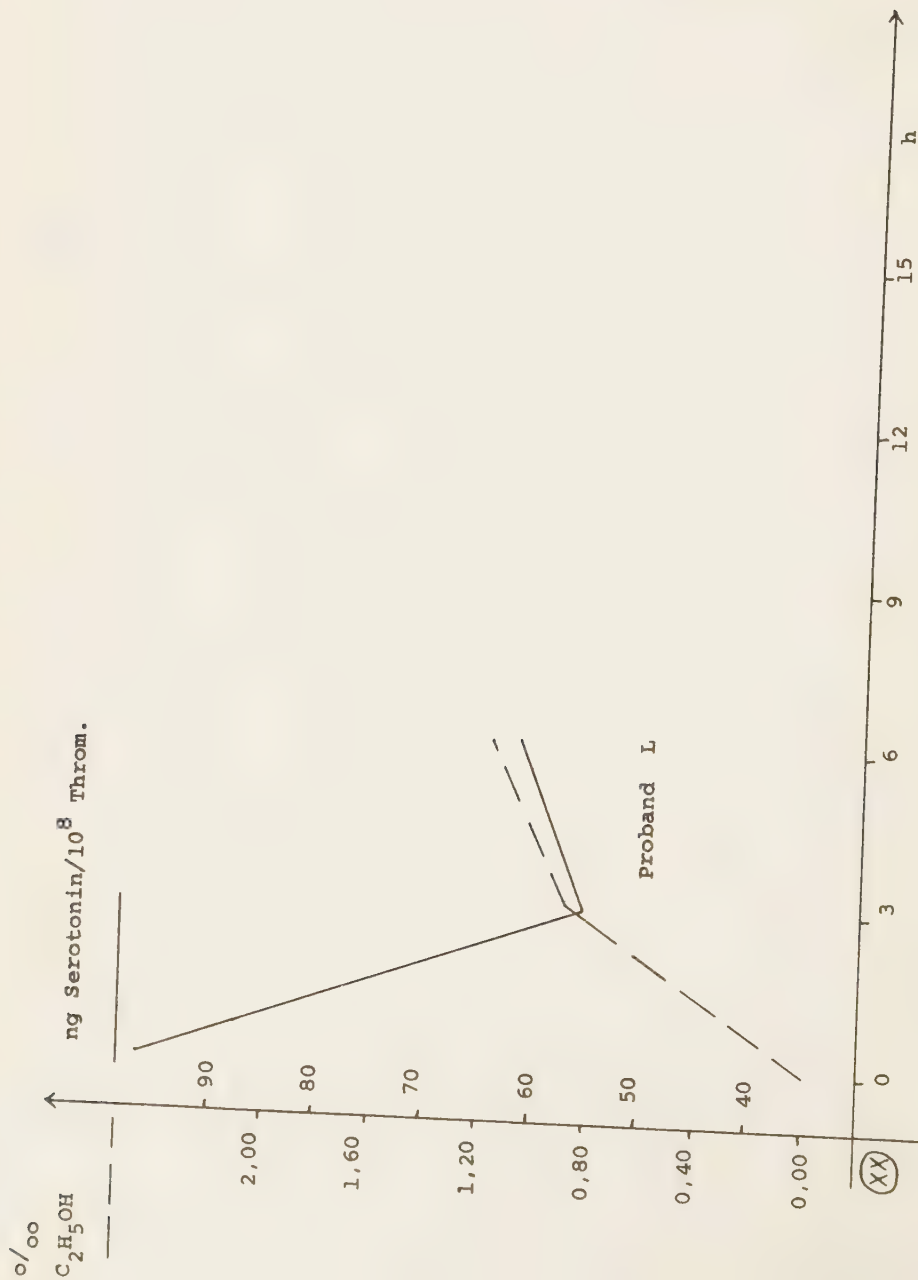


$\frac{o}{oo}$
 C_2H_5OH

ng Serotonin/ 10^8 Throm.



XX



$\frac{o}{\infty}$
 C_2H_5OH

ng Serotonin/ 10^8 Throm.

XXI.

